



6 2ª EDIÇÃO AMPLIADA E REVISADA

Clínica Médica



EDITORES

Mílton de Arruda Martins Flair José Carrilho Venâncio Avancini Ferreira Alves Euclides Ayres de Castilho Giovanni Guido Cerri

VOLUME 6

Doenças dos Olhos Doenças dos Ouvidos, Nariz e Garganta Neurologia Transtornos Mentais





Clínica Médica







Clínica Médica



EDITORES

Mílton de Arruda Martins Flair José Carrilho Venâncio Avancini Ferreira Alves Euclides Ayres de Castilho Giovanni Guido Cerri

VOLUME 6

Doenças dos Olhos Doenças dos Ouvidos, Nariz e Garganta Neurologia Transtornos Mentais



© Editora Manole Ltda., 2016, por meio de contrato com os Editores.

"A edição desta obra foi financiada com recursos da Editora Manole Ltda., um projeto de iniciativa da Fundação Faculdade de Medicina em conjunto e com a anuência da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP."

O Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Editor gestor: Walter Luiz Coutinho Editoras: Eliane Usui e Juliana Waku

Produção editorial: Anna Yue e Patrícia Alves Santana

Capa: Hélio de Almeida

Imagem da capa: Sirio José Braz Cançado

Ilustrações: Mary Yamazaki Yorado, Ricardo Yoshiaki e Sirio José Braz Cançado Projeto gráfico: Hélio de Almeida e Departamento Editorial da Editora Manole

Editoração eletrônica: Anna Yue, Luargraf Serviços Gráficos, Rafael Zemantauskas, Ricardo Ozaki Barbosa e Zeta Design Studio

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Clínica médica, volume 6: doenças dos olhos, doenças dos ouvidos, nariz e garganta, neurologia, transtornos mentais. - 2. ed. - Barueri, SP: Manole, 2016. - (Clínica médica)

Vários autores.

Vários editores.

Bibliografia.

ISBN 978-85-204-3896-1 (obra completa)

ISBN 978-85-204-3744-5

1. Clínica médica 2. Diagnóstico e tratamento 3. Sinais e sintomas I. Série.

15-08865

CDD-616.07 NLM-WB 100

Índice para catálogo sistemático: 1. Clínica médica: Medicina 616.07

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte deste livro poderá ser reproduzida, por qualquer processo, sem a permissão expressa dos editores. É proibida a reprodução por xerox.

A Editora Manole é filiada à ABDR – Associação Brasileira de Direitos Reprográficos.

Edição brasileira - 2016

Editora Manole Ltda.

Av. Ceci, 672 – Tamboré 06460-120 – Barueri – SP – Brasil Tel.: (11) 4196-6000 – Fax: (11) 4196-6021 www.manole.com.br info@manole.com.br

Impresso no Brasil Printed in Brazil

Editores

Mílton de Arruda Martins

Médico Clínico. Diretor da Divisão de Clínica Geral no HCFMUSP. Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Flair José Carrilho

Médico Gastroenterologista. Diretor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP. Professor Titular do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP.

Venâncio Avancini Ferreira Alves

Médico Patologista. Professor Titular do Departamento de Patologia da FMUSP.

Euclides Ayres de Castilho

Médico Epidemiologista. Professor Titular Sênior do Departamento de Medicina Preventiva da FMUSP.

Giovanni Guido Cerri

Médico Radiologista. Professor Titular do Departamento de Radiologia da FMUSP.

A Medicina é uma área do conhecimento em constante evolução. Os protocolos de segurança devem ser seguidos, porém novas pesquisas e testes clínicos podem merecer análises e revisões. Alterações em tratamentos medicamentosos ou decorrentes de procedimentos tornam-se necessárias e adequadas. Os leitores são aconselhados a conferir as informações sobre produtos fornecidas pelo fabricante de cada medicamento a ser administrado, verificando a dose recomendada, o modo e a duração da administração, bem como as contraindicações e os efeitos adversos. É responsabilidade do médico, com base na sua experiência e no conhecimento do paciente, determinar as dosagens e o melhor tratamento aplicável a cada situação. Os autores e os editores eximem-se da responsabilidade por quaisquer erros ou omissões ou por quaisquer consequências decorrentes da aplicação das informações presentes nesta obra.

Foram feitos todos os esforços para se conseguir a cessão dos direitos autorais das imagens aqui reproduzidas e a citação de suas fontes. Caso algum autor sinta-se prejudicado, favor entrar em contato com a editora.

Os dados sobre os colaboradores do livro foram fornecidos por eles, mas a adequação das informações às normas institucionais da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo foi feita pela Editora Manole e pelos Editores da obra.

Editores Setoriais

Carmita Helena Najjar Abdo

Psiquiatra. Livre-Docente. Professora Associada do Departamento de Psiquiatria da FMUSP. Coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria/HCFMUSP.

Helio Elkis

Professor Associado III do Departamento e Instituto de Psiquiatria da FMUSP. Coordenador do Projesq – Programa de Esquizofrenia do Instituto de Psiquiatria/HCFMUSP.

Pedro C. Carricondo

Doutor em Ciências (Oftalmologista) pela FMUSP. Médico Assistente dos Serviços de Retina e de Catarata da Divisão de Oftalmologia do Instituto Central/HCFMUSP. Diretor do Serviço de Pronto-Socorro da Divisão de Oftalmologia do Instituto Central/HCFMUSP.

Remo Susanna Jr.

Professor Titular do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da FMUSP. Diretor Técnico de Saúde, Responsável pela Divisão de Oftalmologia do HCFMUSP. Médico do Hospital Israelita Albert Einstein.

Ricardo Ferreira Bento

Professor Titular da Disciplina de Otorrinolaringologia do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da FMUSP.

Ricardo Nitrini

Professor Titular do Departamento de Neurologia da FMUSP. Coordenador do Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos (CEREDIC) do HCFMUSP.

Suzana Matayoshi

Professora Associada do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da FMUSP. Chefe do Setor de Cirurgia Plástica Ocular da Divisão de Oftalmologia do Instituto Central/HCFMUSP.

Colaboradores

Adriana Bastos Conforto

Livre-Docente. Chefe do Grupo de Doenças Cerebrovasculares e do Laboratório de Neuroestimulação da Divisão de Clínica Neurológica do Instituto Central/ HCFMUSP.

Adriana Hachiya

Doutora em Ciências pela FMUSP. Médica Assistente do Grupo de Bucofaringolaringologia do Instituto Central/ HCFMUSP.

Allan C. Pieroni Gonçalves

Médico pela FMUSP. Residência Médica pela FMUSP. Médico Oftalmologista. Especialista em Cirurgia Reparadora e Estética das Pálpebras, Vias Lacrimais e Órbita. Doutor pela FMUSP e Universidade de Michigan. Pós-Doutorando da USP.

Aloísio Fumio Nakashima

Médico pela FMUSP. Residência Médica em Oftalmologia pelo HCFMUSP. Especialista em Oftalmologia pelo CBO. Preceptoria em Oftalmologia pela Divisão de Oftalmologia do HCFMUSP. Supervisor de Ambulatório da Divisão de Oftalmologia do Instituto Central/HCFMUSP.

Amaryllis Avakian

Doutora em Ciências (Oftalmologia) pela FMUSP. Médica Assistente da Divisão de Oftalmologia do Instituto Central/ HCFMUSP. Chefe do Setor de Catarata da Divisão de Oftalmologia do Instituto Central/HCFMUSP.

Ana Beatriz S. Ungaro Crestana

Médica Oftalmologista pela FMUSP. Residência Médica pelo HCFMUSP. Especialista em Estrabismo e Retina. Responsável pelo Ambulatório de Catarata Congênita do HCFMUSP.

André Carvalho Kreuz

Especialista em Retina e Vítreo pelo HCFMUSP. Doutorando em Ciências (Oftalmologia) da FMUSP.

André Malbergier

Médico pela FMUSP. Mestre em Saúde Pública, Epidemiologia e Bioestatística pela University of Illinois (EUA). Doutor em Ciências (Psiquiatria) pela FMUSP. Professor Colaborador Médico do Departamento de Psiquiatria da FMUSP.

Angela Maria Campanha

Farmacêutica pela Universidade Estadual de Maringá (UEM). Especialista em Farmacologia pela UEM. Mestre em Ciências da Saúde pela UEM. Doutora em Ciências (Psiquiatria) pela FMUSP. Professora do Departamento de Farmácia da UEM. Pesquisadora do Núcleo de Epidemiologia Psiquiátrica da Divisão de Psiquiatria do HCFMUSP.

Angelina Maria Martins Lino

Neurologista. PhD. Médica Supervisora da Divisão de Neurologia do HCFMUSP. Médica Responsável pelo Grupo de Nervos Periféricos da Disciplina de Neurologia Clínica do Departamento de Neurologia da FMUSP. Médica Assistente da Divisão de Clínica Médica do HU-USP.

Anna Carolina de Oliveira Fonseca

Médica Otorrinolaringologista pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Residência Médica pela FCMSCSP. Especialista em Cirurgia Otológica e Base de Crânio pelo HCFMUSP. Doutoranda em Ciências (Otorrinolaringologia) da FMUSP. Médica Assistente do HCFMUSP – Grupo de Otologia.

Antonio Cézar Ribeiro Galvão

Médico Neurologista. Médico Assistente da Divisão de Neurologia do Instituto Central/HCFMUSP.

Augusto Cesar Costa de Almeida

Médico pela Universidade Federal do Pará (UFPA).

Bruno Fortaleza de Aquino Ferreira

Médico pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Médico-Residente de Oftalmologia no HCFMUSP.

Bruno Mendonça Coêlho

Especialista em Psiquiatria da Infância e Adolescência pela EPM/Unifesp. Doutorando da FMUSP. Membro da Seção de Suicidologia da Associação Mundial de Psiquiatria.

Bruno Pinatti Ferreira de Souza

Psiquiatra do Grupo de Interconsultas do Instituto de Psiquiatria/HCFMUSP.

Camila Magalhães Silveira

Médica pela Faculdade de Ciências Médicas de Santos. Residência Médica pela Faculdade de Medicina do ABC. Doutora em Psiquiatria pelo Instituto de Psiquiatria/ HCFMUSP. Pesquisadora do Núcleo de Epidemiologia Psiquiátrica do Instituto de Psiquiatria/HCFMUSP. Pesquisadora do Programa Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas (GREA). Professora Colaboradora do Instituto de Psiquiatria/HCFMUSP.

Carlos Eduardo Hirata

Médico Assistente. Doutor em Ciências (Oftalmologia) pela FMUSP.

Carlos Otto Heise

Especialista em Neurofisiologia Clínica. Doutor em Ciências (Neurologia) pela FMUSP. Coordenador do Setor de Eletroneuromiografia da Divisão de Neurologia do HCFMUSP.

Carmita Helena Najjar Abdo

Psiquiatra. Livre-Docente. Professora Associada do Departamento de Psiquiatria da FMUSP. Coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria/HCFMUSP.

Celso Morita

Especialista em Oftalmologia pelo HCFMUSP. Médico Colaborador do Serviço de Retina da Divisão de Oftalmologia do Instituto Central/HCFMUSP.

Chei Tung Teng

Doutor em Ciências (Psiquiatria) pela FMUSP. Coordenador dos Serviços de Pronto-Socorro e de Interconsultas do Instituto de Psiquiatria/HCFMUSP. Médico Supervisor do HCFMUSP. Coordenador da Comissão de Emergências Psiquiátricas da Associação Brasileira de Psiquiatria.

Claudia da Costa Leite

Médica pela FMUSP. Doutora em Ciências (Radiologia) pela FMUSP. Docente da USP e Chefe do Setor de Ressonância Magnética da Fundação Faculdade de Medicina. Associated Professor of the Radiology Department da University of North Carolina (EUA).

Dagoberto Callegaro

Médico Supervisor do Serviço de Neurologia Clínica da Divisão de Neurologia do Instituto Central/HCFMUSP. Responsável pelo Ambulatório de Doenças Desmielinizantes do Sistema Nervoso Central do HCFMUSP. Chefe do Ambulatório de Neurologia da Divisão de Neurologia do Instituto Central/HCFMUSP.

Daniel Ciampi de Andrade

Livre-Docente. Doutor em Ciências (Neurologia) pela FMUSP. Médico Neurologista da Divisão de Neurologia do Instituto Central/HCFMUSP – Grupo de Dor.

Daniel Kawakami

Domingos Hiroshi Tsuji

Livre-Docente pela FMUSP. Professor Associado do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da FMUSP.

Doris Hupfeld Moreno

Doutora em Ciências (Psiquiatria) pela FMUSP. Médica Assistente do Grupo de Estudos de Doenças Afetivas do Instituto de Psiquiatria/HCFMUSP.

Douglas Kazutoshi Sato

Pós-Doutor em Ciências (Neurologia) pela FMUSP. Colaborador do Ambulatório de Doenças Inflamatórias do Sistema Nervoso Central do HCFMUSP. Professor Colaborador do Departamento de Neurologia e Terapêutica em Esclerose Múltipla da Universidade Nacional de Tohoku, Sendai, Japão.

Edmar Zanoteli

Neurologista. Professor Associado do Departamento de Neurologia da FMUSP. Responsável pelo Grupo de Miopatias e pelo Laboratório de Biópsia Muscular do HCFMUSP.

Edson Amaro Júnior

Professor Associado do Departamento de Radiologia da FMUSP. Chefe do Grupo de Neuroimagem Funcional do Departamento de Radiologia da FMUSP. Médico Neurorradiologista do Departamento de Imagem do Hospital Israelita Albert Einstein. Coordenador Científico do Instituto do Cérebro do Hospital Israelita Albert Einstein.

Edson Shiguemi Hirata

Doutor em Ciências (Psiquiatria) pela FMUSP. Diretor Clínico do Instituto de Psiquiatria/HCFMUSP.

Eduardo Cunha

Eduardo de Castro Humes

Médico pela FMUSP. Residência Médica em Psiquiatria pelo Instituto de Psiquiatria/HCFMUSP. Especialista pela ABP--AMB. Médico Assistente e Coordenador do Ambulatório da Divisão de Psiquiatria e Psicologia do HU-USP. Responsável pelo Ambulatório Didático de Psiquiatria dos internos do HU-USP.

Eduardo Genaro Mutarelli

Professor Doutor do Departamento de Neurologia da FMUSP. Fellow da American Academy of Neurology. Coordenador do Núcleo de Neurociências do Hospital Sírio-Libanês. Presidente do Conselho de Administração da Clínica DFVNEURO.

Egberto Reis Barbosa

Médico Supervisor do Serviço de Neurologia Clínica da Divisão de Neurologia do Instituto Central/HCFMUSP. Responsável pelo Ambulatório de Doenças Desmielinizantes do Sistema Nervoso Central do HCFMUSP. Chefe do Ambulatório de Neurologia da Divisão de Neurologia do Instituto Central/HCFMUSP. Professor Associado do Departamento de Neurologia da FMUSP.

Eliana Garzon

Doutora em Ciências (Neurologia) pela FMRPUSP. Pós--Doutora pela Cleveland Clinic Foundation (EUA).

Eloisa Maria M. Santiago Gebrim

Doutora em Ciências (Radiologia) pela FMUSP. Diretora do Setor de Tomografia Computadorizada do Instituto de Radiologia do HCFMUSP. Coordenadora do Grupo de Diagnóstico por Imagem em Cabeça e Pescoço do Instituto de Radiologia/HCFMUSP.

Erica Rosanna Siu

Mestre e Doutora em Farmacologia pelo Departamento de Farmacologia (área de concentração Endocrinologia Experimental) da UNIFESP, com período Sanduíche no Population Council, Center for Biomedical Research, The Rockefeller University (EUA). Especialista em Dependência Química pelo Programa do Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas (GREA) do HCFMUSP.

Fábio Corregiari

Médico Psiquiatra. Doutor em Ciências pela FMUSP.

Fabio de Rezende Pinna

Doutor em Ciências pela FMUSP. Médico Assistente do Serviço de Rinologia da Divisão de Otorrinolaringologia do Instituto Central/HCFMUSP.

Fábio luji Yamamoto

Médico Chefe da Divisão de Clínica Neurológica do Instituto Central/HCFMUSP.

Fabricio Witzel de Medeiros

Doutor em Ciências (Oftalmologia) pela FMUSP. Médico da Divisão de Oftalmologia do Instituto Central/HCFMUSP.

Felipe Corchs

Residência Médica em Psiquiatria pelo HCMUSP. Doutor em Ciências (Psiquiatria) pela FMUSP. Professor Colaborador do Departamento de Psiquiatria da FMUSP. Médico Assistente do Instituto de Psiquiatria/HCFMUSP.

Fernanda Valerio da Silva

Especialista em Neurologia Clínica pelo HCFMUSP. Especialista em Dor pelo HCFMUSP.

Flávio F. Villela

Médico Oftalmologista. Médico Assistente da Divisão de Oftalmologia do Instituto Central/HCFMUSP.

Francini G. M. Pádua

Doutora em Ciências (Otorrinolaringologia) pela FMUSP.

Francisco Max Damico

Livre-Docente pela FMUSP. Especialista em Retina e Vítreo pela Harvard Medical School (EUA). Docente do Curso de Pós-Graduação (Doutorado) em Oftalmologia da FMUSP. Pesquisador do Núcleo de Pesquisa em Neurociências e Comportamento da FMUSP.

Frederico Menucci de Haidar Jorge

Médico Especialista em Neurologia.

Geilson Lima Santana Júnior

Especialista em Psiquiatria pelo HCFMUSP. Doutorando em Ciências (Psiquiatria) da FMUSP. Professor da Sociedade Paulista de Psicanálise.

Gisela Tinone

Doutora em Ciências (Neurologia) pela FMUSP.

Guilherme Alves Lepski

Médico Neurocirurgião pela FMUSP e pela Universidade Eberhard Karls em Tübingen, Alemanha. Doutor em Ciências (Neurologia) pela FMUSP. Doutor em Medicina pelo Departamento de Neurocirurgia Funcional da Universidade Albert Ludwig, Freiburg, Alemanha. Professor Docente--Privado pelo Departamento de Neurocirurgia da Universidade Eberhard Karls em Tübingen, Alemanha. Livre--Docente pela FMUSP.

Gustavo Mori Gabriel

Hélio Angotti-Neto

Doutor em Ciências (Oftalmologia) pela FMUSP.

Helio Elkis

Professor Associado III do Departamento e Instituto de Psiquiatria da FMUSP. Coordenador do Projesq – Programa de Esquizofrenia do Instituto de Psiquiatria/HCFMUSP.

Hélio Paulo Primiano Júnior

Médico da Divisão de Ofalmologia do Instituto Central/ HCFMUSP. Coordenador do Curso de Cirurgia Vítreo-Retiniana do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da FMUSP.

Hélio Rodrigues Gomes

Doutor em Medicina. Médico do Centro de Investigações em Neurologia da FMUSP. Coordenador do Grupo de Doenças

Infecciosas do Sistema Nervoso do HCFMUSP. Responsável pelo Laboratório de Líquido Cefalorraquidiano do HCFMUSP.

lara Debert

Doutora em Ciências (Oftalmologia) pela FMUSP. Médica Assistente da Divisão de Oftalmologia do Instituto Central/ HCFMUSP.

Ida Fortini

Neurologista Responsável pelo Ambulatório de Cefaleia do HCFMUSP. Orientadora da Liga de Cefaleia do Centro Acadêmico "Oswaldo Cruz" da FMUSP.

Ivan Aprahamian

Doutor em Ciências (Psiquiatria) pela FMUSP. Professor Adjunto e Chefe do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Jundiaí. Orientador do Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria da FMUSP. Médico Assistente do HCFMUSP. Fellow da American College of Physicians.

Ivan Dieb Miziara

Livre-Docente pela FMUSP. Médico Responsável pelo Grupo de Esomatologia da Divisão de Otorrinolaringologia do Instituto Central/HCFMUSP.

Ivana Cardoso Pereira

Médica Colaboradora da Divisão de Oftalmologia do Instituto Central/HCFMUSP.

Jayme Augusto Rocha Vianna

Médico pela FMUSP.

João Afif Abdo

Médico Urologista. Mestre em Urologia pela UNIFESP. Chefe do Serviço de Urologia do Hospital Santa Cruz, São Paulo.

Joaquina Queiroz Andrade

José Guilherme Pereira Caldas

Livre-Docente pela FMUSP. Diretor do Serviço de Radiologia Vascular Intervencionista do Instituto de Radiologia/ HCFMUSP.

José Luzio (in memoriam)

Joyce Hisae Yamamoto Takiuti

Professora Colaboradora da FMUSP.

Juliana Grilo Teles

Especialista em Cirurgia Plástica Ocular pelo HCFMUSP.

Larissa Vilela Pereira

Médica pela Universidade de Brasília. Residência Médica pelo HCFMUSP. Doutoranda em Ciências (Otorrinolaringologia) da FMUSP.

Laura Helena Silveira Guerra de Andrade

Doutora em Ciências (Psiquiatria) pela FMUSP. Pós-Doutora no Department of Mental Health Johns Hopkins University School of Public Health. Médica Assistente do Instituto de Psiquiatria/HCFMUSP. Coordenadora do Núcleo de Epidemiologia Psiquiátrica do Instituto de Psiquiatria/ HCFMUSP.

Leandro Cabral Zacharias

Médico Assistente da Divisão de Oftalmologia do HCFMUSP. Professor Colaborador da FMUSP.

Leandro Tavares Lucato

Doutor em Ciências (Radiologia) pela FMUSP. Coordenador do Grupo de Neurorradiologia Diagnóstica. Chefe do Setor de Ressonância Magnética do Instituto de Radiologia/ HCFMUSP. Coordenador da Neurorradiologia do Centro de Diagnósticos Brasil.

Lécio Figueira Pinto

Médico Neurologista. Médico Assistente da Divisão de Clínica Neurológica do HCFMUSP – Grupo de Estudos em Emergências Neurológicas e do Grupo de Epilepsia.

Leonardo de Moura Sousa Junior

Médico pela Universidade Federal do Piauí (UFPI). Médico Neurocirurgião do HCFMUSP.

Leonardo Provetti Cunha

Professor Adjunto de Oftalmologia da Universidade Federal de Juiz de Fora. Doutor em Ciências pela FMUSP. Responsável pelos setores de Retina e Vítreo e Neuro--Oftalmologia do Hospital de Olhos Juiz de Fora.

Lídia Mayumi Nagae

Doutoranda em Ciências (Radiologia) da FMUSP. Médica Neurorradiologista do Departamento de Imagem do Hospital Israelita Albert Einstein. Médica Neurorradiologista do Centro de Diagnósticos Brasil.

Lísia Aoki

Médica Colaboradora da Divisão de Oftalmologia do Instituto Central/HCFMUSP.

Luciana Malta de Alencar

Fellowship em Glaucoma pela University of California (EUA). Doutora em Ciências (Oftalmologia) pela FMUSP. Médica voluntária do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da FMUSP.

Luisa de Marillac Niro Terroni

Doutora em Ciências pela FMUSP. Médica Psiquiatra Colaboradora do Grupo de Interconsultas do Instituto de Psiquiatria/HCFMUSP.

Luiz Henrique Martins Castro

Professor Associado do Departamento de Neurologia da FMUSP. Professor Associado da Disciplina de Neurologia Clínica do Departamento de Neurologia da FMUSP. Chefe do Grupo de Epilepsia da Divisão de Neurologia do Instituto Central/HCFMUSP.

Luiz Ubirajara Sennes

Livre-Docente pela FMUSP. Professor Associado do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da FMUSP.

Maíra de Oliveira Sarpi

Médica pela Faculdade de Ciências Médicas de Santos. Residência Médica em Radiologia e Diagnóstico por Imagem no Hospital A. C. Camargo, São Paulo. Complementação Especializada em Imagem em Cabeça e Pescoço pelo Instituto de Radiologia/HCFMUSP. Fellowship em Neurorradiologia, Hospital Sírio-Libanês.

Marcelo Calderaro

Médico Neurologista. Médico Assistente da Divisão de Neurologia do Instituto Central/HCFMUSP. Médico do Grupo de Estudos em Neurologia de Emergência do HCFMUSP.

Marcelo Hatanaka

Doutor em Ciências pela FMUSP. Chefe do Serviço de Glaucoma da Divisão de Oftalmologia do Instituto Central/ HCFMUSP.

Marcelo Mendes Lavezzo

Médico pela UNESP. Residência Médica em Oftalmologia no HCFMUSP. Médico Assistente da Divisão de Oftalmologia do Instituto Central/HCFMUSP. Médico da Unidade de Medicina Diagnóstica e Preventiva (Unidade Jardins – Check-up) do Hospital Israelita Albert Einstein.

Márcio Bernik

Médico Assistente do Instituto de Psiquiatria/HCFMUSP. Professor Coordenador do Programa de Ansiedade do Instituto de Psiquiatria/HCFMUSP.

Marcio Mendes

Marco Aurélio Monteiro Peluso

Doutor em Ciências (Psiquiatria) pela FMUSP. Pós-Doutor em Psiquiatria pelo Centro de Ciências da Saúde da University of Texas at San Antonio (EUA). Pós-Doutor em Psiquiatria pelo Núcleo de Epidemiologia Psiquiátrica do Instituto de Psiquiatria/HCFMUSP.

Marcos Wilson Sampaio

Doutor em Oftalmologia pela FMUSP. Médico Assistente da Divisão de Oftalmologia do Instituto Central/HCFMUSP. Coordenador do Setor de Visão Subnormal da Divisão de Oftalmologia do Instituto Central/HCFMUSP.

Marcus Vinicius Zanetti

Médico Pesquisador do Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria (LIM-21) e do Grupo de Transtornos do Humor (LIM-27) do Instituto de Psiquiatria/HCFMUSP.

Maria Aparecida Onuki Haddad

Doutora em Ciências (Oftalmologia) pela FMUSP. Médica Chefe do Setor de Visão Subnormal da Divisão de Oftalmologia do Instituto Central/HCFMUSP. Coordenadora Clínica da Associação Brasileira de Assistência à Pessoa com Deficiência Visual.

Maria Carmen Viana

Doutora em Psiquiatria pela Universidade de Londres. Pesquisadora do Núcleo de Epidemiologia Psiquiátrica do Instituto de Psiquiatria/HCFMUSP. Investigadora Principal do Estudo Epidemiológico São Paulo Megacity do Instituto de Psiquiatria/HCFMUSP.

Maria da Graça Morais Martin

Médica pela FMUSP. Doutora em Ciências pela FMUSP. Médica Assistente do Hospital Sírio-Libanês. Vice--Coordenadora do Centro de Diagnóstico por Imagem da FMUSP. Médica Assistente do HCFMUSP.

Maria Kiyoko Oyamada

Doutora em Ciências (Oftalmologia) pela FMUSP. Médica Assistente do HCFMUSP.

Maria Teresa Alves Hirata

Médica Neurologista. Doutora em Ciências (Neurologia) pela FMUSP. Médica Voluntária do Grupo de Doenças de Nervos Periféricos da Divisão de Neurologia do Instituto Central/ HCFMUSP.

Maria Tereza Brizzi Chizzotti Bonanomi

Doutora em Ciências (Oftalmologia) pela FMUSP. Médica Assistente no Setor de Retina e Vítreo da Divisão de Oftalmologia do Instituto Central/HCFMUSP.

Mario G. Siqueira

Coordenador do Grupo de Cirurgia de Nervos Periféricos. Diretor Técnico de Saúde da Divisão de Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria/HCFMUSP.

Mário Luiz Ribeiro Monteiro

Livre-Docente pela FMUSP. Professor Associado do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia. Chefe dos Serviços de Neuro-Oftalmologia e de Doenças da Órbita da Divisão de Oftalmologia do Instituto Central/HCFMUSP. Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Oftalmologia da FMUSP.

Mariza Polati

Médica. Doutora em Ciências pela FMUSP. Chefe do Serviço de Estrabismo da Divisão de Oftalmologia do Instituto Central/HCFMUSP.

Mary Souza de Carvalho

Mestre em Neurologia pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Doutora em Ciências (Neurologia) pela FMUSP.

Mirko Babic

Médico Assistente da Divisão de Oftalmologia do Instituto Central/HCFMUSP.

Orestes V. Forlenza

Mestre e Doutor em Ciências (Psiquiatria) pela FMUSP. Especialista em Psiquiatria Geriátrica pela Universidade de Londres (Section of Old Age Psychiatry). Livre-Docente pela FMUSP. Professor Associado do Departamento de Psiquiatria da FMUSP.

Patrícia Lunardelli

Médica Colaboradora da Divisão de Oftalmologia do Instituto Central/HCFMUSP.

Paulo Euripedes Marchiori

Professor Associado do Departamento de Neurologia da FMUSP. Chefe do Serviço de Neurologia Clínica da Divisão de Clínica Neurológica do Instituto Central do HCFMUSP. Chefe de Enfermaria do Serviço de Neurologia Clínica da Divisão de Clínica Neurológica do Instituto Central do HCFMUSP.

Paulo Sergio Sarkis de Cerqueira Dias

Médico Neurocirurgião.

Pedro C. Carricondo

Doutor em Ciências (Oftalmologista) pela FMUSP. Médico Assistente dos Serviços de Retina e de Catarata da Divisão de Oftalmologia do Instituto Central/HCFMUSP. Diretor do Serviço de Pronto-Socorro da Divisão de Oftalmologia do Instituto Central/HCFMUSP.

Priscila Novaes

Mestre em Oftalmologia pela Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Médica Assistente do Serviço de Superfície Ocular da Divisão de Oftalmologia do Instituto Central/HCFMUSP. Pesquisadora do Laboratório de Oftalmologia do HCFMUSP.

Ramon Coral Ghanem

Médico do Departamento de Córnea e Cirurgia Refrativa do Hospital de Olhos Sadalla Amin Ghanem (Joinville). Doutorando em Ciências (Oftalmologia) da FMUSP. Fellow em Cirurgia Refrativa e Córnea da Harvard Medical School (EUA).

Regina Lúcia Elia Gomes

Doutora em Ciências (Radiologia) pela FMUSP. Médica Supervisora do Setor de Tomografia Computadorizada do Instituto de Radiologia/HCFMUSP.

Regina Noma Campos

Doutora em Ciências (Oftalmologia) pela FMUSP.

Remo Susanna Junior

Professor Titular do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da FMUSP. Diretor Técnico de Saúde, Responsável pela Divisão de Oftalmologia do HCFMUSP. Médico do Hospital Israelita Albert Einstein.

Renata Faria Simm

Médica Neurologista do Ambulatório de Neuroimunologia do HCFMUSP.

Renerio Fraguas Junior

Doutor em Psiquiatria pela FMUSP. Pós-Doutor em Psiquiatria pela Harvard Medical School (EUA). Professor-Associado do Departamento e Instituto de Psiquiatria da FMUSP. Diretor da Divisão de Psiquiatria e Psicologia do HU-USP. Coordenador de Pesquisas em Interconsulta e Ensino Médico.

Ricardo Abrantes do Amaral

Médico Psiquiatra. Doutor em Ciências pela FMUSP. Professor Colaborador do Departamento de Psiquiatria da FMUSP. Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Anhembi Morumbi. Coordenador do Programa de Prevenção em Álcool, Tabaco e outras Drogas do Servidor do HCFMUSP.

Ricardo Alberto Moreno

Médico. Professor Colaborador do Departamento de Psiquiatria da FMUSP. Coordenador do Grupo de Estudos de Doenças Afetivas do Instituto de Psiquiatria/HCFMUSP.

Ricardo Carvalho Nogueira

Médico Assistente da Divisão de Neurologia do Instituto Central/HCFMUSP.

Ricardo Ferreira Bento

Professor Titular da Disciplina de Otorrinolaringologia do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da FMUSP.

Ricardo Nitrini

Professor Titular do Departamento de Neurologia da FMUSP. Coordenador do Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos (CEREDIC) do HCFMUSP.

Richard Louis Voegels

Professor Associado do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da FMUSP. Diretor do Serviço de Rinologia da Divisão de Otorrinolaringologia do Instituto Central/HCFMUSP. Coordenador de Otorrinolaringologia do HU-USP.

Roberto S. Martins

Livre-Docente. Professor Associado da Disciplina de Neurocirurgia do Departamento de Neurologia da FMUSP. Médico Assistente do Grupo de Cirurgia de Nervos Periféricos da Divisão de Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria/HCFMUSP.

Rodrigo Holanda Mendonça

Médico Neurologista com Residência Médica no HCFMUSP.

Roger Schmidt Brock

Médico pela FMUSP. Residência Médica em Neurocirurgia no HCFMUSP. Médico Assistente do Pronto-Socorro do HCFMUSP. Médico Assistente do Grupo de Patologias da Coluna Vertebral do HCFMUSP.

Rosa Hasan

Médica pela Faculdade de Medicina do ABC. Residência em Neurologia no HCFMUSP. Assistente do Centro de Sono do Instituto de Psiquiatria/HCFMUSP. Responsável pelo Laboratório de Sono da Faculdade de Medicina do ABC.

Rosana Ramos de Freitas

Mestranda em Ciências (Psiquiatria) da FMUSP. Médica Colaborada do Projesq – Programa de Esquizofrenia do Instituto de Psiquiatria/HCFMUSP.

Rosana S. Cardoso Alves

Orientadora do Programa de Pós-Graduação do Departamento de Neurologia da FMUSP. Coordenadora do Grupo de Neurofisiologia Clínica no Centro Diagnóstico Fleury.

Roseli Saraiva Moreira Bittar

Professora Colaboradora do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da FMUSP. Médica Assistente do Serviço de Otoneurologia da Divisão de Otorrinolaringologia do Instituto Central/HCFMUSP.

Rubens Gisbert Cury

Doutor em Ciências (Neurologia) pela FMUSP. Médico do Ambulatório de Distúrbios do Movimento da Divisão de Neurologia do Instituto Central/HCFMUSP.

Rubens Vuonno de Brito Neto

Livre-Docente pela FMUSP.

Rui Imamura

Doutor em Ciências (Otorrinolaringologia) pela FMUSP. Professor Colaborador do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da FMUSP. Diretor do Serviço de Bucofaringolaringologia da Divisão de Otorrinolaringologia do Instituto Central/HCFMUSP.

Samira Luisa Apostolos-Pereira

Doutora em Ciências (Neurociências) pela FMUSP. Médica--Assistente do HCFMUSP. Coordenadora Didática do Curso de Neuroimunologia da Residência do HCFMUSP.

Sérgio Edriane Rezende

Médico Especialista em Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Cirurgia Craniomaxilofacial e de Base de Crânio. Preceptor de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Cirurgia Craniomaxilofacial no HC-UFMG. Preceptor de Cirurgia Craniomaxilofacial na Residência de Cirurgia Plástica do Hospital da Baleia (Belo Horizonte). Preceptor de Otorrinolaringologia no Instituto de Otorrinolaringologia de Minas Gerais.

Sonia Lee

Médica Oftalmologista pela FMUSP. Especialista em Retina Clínica e Cirúrgica e Cirurgia de Catarata pelo HCFMUSP. Médica Assistente no Setor de Retina do Serviço de Oftalmologia do HCFMUSP.

Sonia Maria Dozzi Brucki

Livre-Docente em Neurologia. Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento. Centro de Referências em Distúrbio Cognitivo da FMUSP.

Stella Marcia Azevedo Tavares

Médica Neurofisiologista Clínica. Responsável pelo Laboratório de Sono do Instituto de Psiquiatria/HCFMUSP.

Suzana Matayoshi

Professora Associada do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da FMUSP. Chefe do Setor de Cirurgia Plástica Ocular da Divisão de Oftalmologia do Instituto Central/HCFMUSP.

Taís Michele Minatogawa-Chang

Médica Psiquiatra pelo Instituto de Psiquiatria/HCFMUSP.

Tarso Adoni

Médico Neurologista. Médico Assistente da Divisão de Neurologia do Instituto Central/HCFMUSP. Médico do Ambulatório de Encefalopatias Imunomediadas do HCFMUSP. Membro do Grupo de Interconsultas em Neurologia do HCFMUSP.

Tatiana Tanaka

Médica pela FMUSP. Residência Médica em Oftalmologia no HCFMUSP. Estágio de Complementação Especializada em Retina Clínica e Cirúrgica/HCFMUSP.

Vinícius Paganini Nascimento

Médico Voluntário do Serviço de Retina e Vítreo da Divisão de Oftalmologia do Instituto Central/HCFMUSP. Médico Coordenador do Setor de Oftalmologia do Hospital Cruzeiro do Sul.

Viviane Mayumi Sakata

Pós-Graduanda do Programa Pós-Graduação em Oftalmologia da FMUSP.

Walter Y. Takahashi

Professor Associado da FMUSP. Diretor do Serviço de Retina e Vítreo do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da FMUSP.

Yuan-Pang Wang

Doutor em Ciências (Psiquiatria) pela FMUSP. Médico Assistente do Instituto de Psiquiatria/HCFMUSP.

Sumário

Prefácio à 1ª edição	XIII	10 Distúrbios da motilidade ocular extrínseca Mariza Polati, lara Debert	63
Introdução à 2ª edição		11 Glaucoma Luciana Malta de Alencar, Marcelo Hatanaka, Mirko Babic, Remo Susanna Junior	69
Doenças dos Olhos			
Editores: Remo Susanna Jr., Suzana Matayoshi, Pedro C. Carricono	do	12 Erros de refração e sua correção	76
Exame oftalmológico para o clínico geral	2	Campos, Flávio F. Villela	
Ferreira, Gustavo Mori Gabriel, Jayme Augusto Rocha Vianna, Tatiana Tanaka		13 Doenças sistémicas e olho	81
2 Alergia ocular	9	14 Trauma ocular	87
3 Doenças da córnea	13	15 Diagnóstico diferencial do olho vermelho Sonia Lee	90
4 Doenças da retina	16	16 Perda visual aguda	92
5 Pálpebras e vias lacrimais	23		
Suzana Matayoshi, Ivana Cardoso Pereira, Lísia Aoki, Patrícia Lunardelli, Juliana Grilo Teles		17 Cirurgia e pós-operatório do paciente oftalmológico	98
사람들이 가장 사람들이 모르는 바람들이 가장 보고 있다면 보고 있다. 사람들이 되었다면 하는 사람들이 되었다면 사람들이 되었다면 하는데 사람들이 되었다면 하는데 없다면 하는데 없다면 하는데 없다면 사람들이 되었다면 하는데	31	Marcio Mendes	
Francisco Max Damico, Viviane Mayumi Sakata, Joyce Hisae Yamamoto Takiuti, Carlos Eduardo Hirata		18 Reabilitação visual	109
7 Doenças do cristalino	43		
Amaryllis Avakian, Ana Beatriz S. Ungaro Crestana, André Carvalho Kreuz		Doenças dos Ouvidos, Nariz e Garganta Editor: Ricardo Ferreira Bento	
8 Doenças da órbita	47	Princípios da semiologia otorrinolaringológica Ricardo Ferreira Bento	118
9 Doenças do nervo óptico Mário Luiz Ribeiro Monteiro, Leonardo Provetti Cunha, André Carvalho Kreuz, Maria Kiyoko Oyamada	54	2 Doenças do nariz e dos seios paranasais	125

Ricardo Ferreira Bento, Anna Carolina de Oliveira Fonseca, Larissa Vilela Pereira	140	do sistema nervoso central	
4 Doenças da cavidade oral	159	Apostolos-Pereira	
		12 Doenças infecciosas do sistema nervoso	437
5 Doenças da laringe	177	Hélio Rodrigues Gomes	
10. Marie 1990 1990 1 1990 1	1949250	13 Hipertensão intracraniana	456
6 Paralisia facial periférica	193	Roger Schmidt Brock, Paulo Sergio Sarkis de Cerqueira Dias, José Luzio	
		14 Tumores do sistema nervoso central	462
7 Doenças das glândulas salivares	202	Leonardo de Moura Sousa Junior, Guilherme Alves Lepski	
PER LEVEL CONTRACTOR C	10000000	15 Doenças neurológicas nutricionais e relacionadas	
8 Labirintopatias	216	ao álcool	466
9 Diagnóstico por imagem em cabeça e pescoço Eloisa Maria M. Santiago Gebrim, Regina Lúcia Elia Gomes, Maíra de Oliveira Sarpi	225	16 Distúrbios do sistema nervoso autonômico Daniel Ciampi de Andrade, Fernanda Valerio da Silva	483
		17 Miopatias	502
		Edmar Zanoteli, Mary Souza de Carvalho	
Neurologia			
Editor: Ricardo Nitrini		18 Neuropatias periféricas	517
1 Abordagem inicial em Neurologia	250	Ividità leresa Aives Filida, Arigentia Ividità Martiris Cirio	
Tarso Adoni, Eduardo Genaro Mutarelli		19 Miastenia gravis	529
2 Cefaleias	269		
Antonio Cézar Ribeiro Galvão, Ida Fortini		20 Doenças cerebrovasculares	550
3 Doenças cirúrgicas das raízes e dos plexos			
nervosos	288	21 Diagnóstico por imagem em Neurologia	565
Mario G. Siqueria, Noberto S. Martins		Claudia da Costa Leite, Lídia Mayumi Nagae, Maria da Graça Morais Martin, José Guilherme Pereira Caldas, Edson Amaro	
4 Transtornos do sono	297	Júnior, Leandro Tavares Lucato	
Tavares		22 Eletroneuromiografia	584
		Carlos Otto Heise	
5 Alterações de consciência e coma	315		1222
Ricardo Carvalho Nogueira, Rodrigo Holanda Mendonça		23 Eletroencefalograma: indicações e interpretação Eliana Garzon, Joaquina Queiroz Andrade	593
6 Estado vegetativo e morte encefálica	327	•	
Marcelo Calderaro, Lécio Figueira Pinto		- Tourstance Mantala	
7 Distúrbios cognitivos	334	Transtornos Mentais Editores: Helio Elkis, Carmita Helena Najjar Abdo	
Ricardo Nitrini, Sonia Maria Dozzi Brucki	554	Editores. Hello Elkis, Carmita Helena Najjar Abdo	
G. Fallenda	000	1 Epidemiologia dos transtornos mentais	608
8 Epilepsia	360	Laura Helena Silveira Guerra de Andrade, Yuan-Pang Wang,	
Luiz Henrique Martins Castro		Geilson Lima Santana Júnior, Bruno Mendonça Coêlho, Camila Magalhães Silveira, Erica Rosanna Siu, Angela Maria Campanha	
9 Síncope	389	Marco Aurélio Monteiro Peluso, Maria Carmen Viana	
Gisela Tinone			
10 Distúrbios do movimento	411	2 Esquizofrenia	621
Egberto Reis Barbosa, Rubens Gisbert Cury	4	Helio Elkis, Rosana Ramos de Freitas	

			The state of the s	
3	Delirium	634	7 Transtornos do humor	688
0	restes V. Forlenza, Ivan Aprahamian		Doris Hupfeld Moreno, Marcus Vinicius Zanetti, Ricardo Alberto	
110	15.054.04.00 (4.00) (4.00) (4.00) (4.00) (4.00) (4.00) (4.00)		Moreno	
	Emergências psiquiátricas	CAT	Morario	
	HE BUILD IN THE LOCAL CONTROL OF SUPERIOR SUPERIOR CONTROL CONTROL CONTROL CONTROL CONTROL CONTROL CONTROL CONT	04/		
D	aniel Kawakami, Taís Michele Minatogawa-Chang,		8 Transtornos da sexualidade	703
E	dson Shiguemi Hirata, Chei Tung Teng		Carmita Helena Najjar Abdo, João Afif Abdo	
5	Transtornos relacionados ao uso de substâncias		9 Interconsulta psiquiátrica no hospital geral	726
p	sicoativas	662	Luisa de Marillac Niro Terroni, Bruno Pinatti Ferreira de Souza,	
	ndré Malbergier, Ricardo Abrantes do Amaral		Eduardo de Castro Humes, Renerio Fraguas Junior	
6	Ansiedade e transtornos de ansiedade	672	Índice remissivo	757
M	lárcio Bernik, Fábio Corregiari, Feline Corchs			

Volumes da obra Clínica Médica

Volume 1

- Atuação da Clínica Médica Editores: Mílton de Arruda Martins, Paulo Andrade Lotufo
- Sinais e Sintomas de Natureza Sistêmica Editores: Mílton de Arruda Martins, Paulo Andrade Lotufo
- Medicina Preventiva

 Editor: Euclides Ayres de Castilho
- Saúde da Mulher Editores: Edmund Chada Baracat, Marcelo Zugaib, José Maria Soares Júnior, Rossana Pulcineli Vieira Francisco
- Envelhecimento e Geriatria Editor: Wilson Jacob Filho
- Medicina Física e Reabilitação Editora: Linamara Rizzo Battistella
- Medicina Laboratorial na Prática Médica Editores: Alberto José da Silva Duarte, Leila Antonangelo, Marcelo Henrique Wood Faulhaber

Volume 2

- Doenças Cardiovasculares Editores: José Antonio Franchini Ramires, Roberto Kalil Filho, Carlos V. Serrano Jr.
- Doenças Respiratórias Editores: Carlos R. R. Carvalho, Gustavo Faibischew Prado
- Emergências e Terapia Intensiva Editores: Irineu Tadeu Velasco, Fabiano Pinheiro da Silva, Rodrigo Antonio Brandão Neto

Volume 3

- Doenças Hematológicas
 Editora: Sandra Fátima Menosi Gualandro
- Oncologia Editores: Paulo Marcelo Gehm Hoff, Jorge Sabbaga
- Doenças Renais Editores: Irene de Lourdes Noronha, Roberto Zatz

Volume 4

- Doenças do Aparelho Digestivo Editor: Flair José Carrilho
- Nutrição e Doenças Nutricionais Editor: Flair José Carrilho

Volume 5

- Doenças Endócrinas e Metabólicas Editoras: Berenice Bilharinho de Mendonça, Ana Claudia Latronico
- Doenças Osteometabólicas Editoras: Rosa Maria Rodrigues Pereira, Regina Matsunaga Martin
- Doenças Reumatológicas Editoras: Eloísa Silva Dutra de Oliveira Bonfá, Rosa Maria Rodrigues Pereira

Volume 6

- Doenças dos Olhos Editores: Remo Susanna Jr., Suzana Matayoshi, Pedro C. Carricondo
- Doenças dos Ouvidos, Nariz e Garganta Editor: Ricardo Ferreira Bento
- Neurologia Editor: Ricardo Nitrini
- Transtornos Mentais Editores: Helio Elkis, Carmita Helena Najjar Abdo

Volume 7

- Alergia e Imunologia Clínica Editores: Jorge Kalil, Fabio Morato Castro
- Doenças da Pele Editores: Cyro Festa Neto, José Antonio Sanches Júnior
- Doenças Infecciosas e Parasitárias Editores: Aluísio Augusto Cotrim Segurado, Marcos Boulos, Maria Aparecida Shikanai-Yasuda

Prefácio à 1ª edição

O Hospital das Clínicas e a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sentem-se orgulhosos com mais um produto de seu Projeto Editorial, o livro de Clínica Médica.

Depois do Clínica Cirúrgica, sucesso absoluto devido a sua qualidade editorial, sua abrangência temática e exposição didática, lançamos o Clínica Médica, com a mesma qualidade e uma dimensão ainda maior, incorporando o aprendizado do primeiro.

Além de o Clínica Médica estar atualizado com todos os conhecimentos médicos, retrata a experiência acumulada pelos Serviços do Hospital das Clínicas nesses 65 anos de existência, os avanços científicos lá realizados, além dos projetos extramuros na comunidade.

Dezenas dos mais renomados e experientes médicos e professores brasileiros se debruçaram para transformar esta edição num projeto de grande alcance médico e social buscando atender o estudante, o residente, o médico em atividade clínica e o professor. A obra abrange aspectos epidemiológicos, com ênfase em dados brasileiros; normatiza condutas, com ênfase nas recomendadas em nossos serviços; e atualiza os dados fisiopatológicos, imunológicos, diagnósticos e clínicos.

Muitas pessoas, além dos Colaboradores, foram fundamentais para chegarmos aqui: os Editores, Professores Mílton de Arruda Martins, Flair José Carrilho, Venâncio Avancini Ferreira Alves, Euclides Ayres de Castilho, Giovanni Guido Cerri e Chao Lung Wen, que tiveram a dura missão de rever os artigos, sugerir modificações e harmonizar a escrita; Amarylis Manole e equipe da Editora Manole, por dar todo suporte aos Editores; e o Núcleo Editorial do Sistema Faculdade de Medicina – Hospital das Clínicas, por tornarem possível a concretização de mais este projeto institucional.

A todos, muito obrigado.

Confio que esta obra será referência brasileira e consulta obrigatória para todos aqueles que se preocupam com o conhecimento e a atenção médica em nosso país.

MARCOS BOULOS
Diretor da FMUSP
Presidente do Conselho
Deliberativo do HCFMUSP

Prefácio da 2ª edição

É com muito orgulho que o Hospital das Clínicas e a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo lançam o Clínica Médica.

Médicos e professores do Sistema HCFMUSP, referências no cenário brasileiro de saúde e até mesmo internacionalmente, reuniram diferentes tipos de experiência no maior hospital-escola da América Latina para compor este projeto institucional.

Com tópicos contemplados de forma objetiva e didática, esta obra ultrapassa o âmbito acadêmico e desempenha seu papel social de transmitir conhecimento para estudantes de Medicina, residentes, médicos e professores, a fim de colaborar com o aperfeiçoamento do atendimento à comunidade com base em exemplos de avancos científicos realizados. Os sete volumes do Clínica Médica abordam diferentes tipos de doenças e seus respectivos tratamentos, dados clínicos, diagnósticos e normas de conduta com base na experiência de ilustres médicos e docentes do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Agradeço e parabenizo todos os colaboradores que, de alguma forma, contribuíram para a concretização deste projeto editorial. Cumprimento, em especial, os editores por esta tarefa.

Tenho certeza de que o Clínica Médica servirá de parâmetro para as atividades na área de saúde em todo o país, agregando valor à formação dos profissionais e beneficiando a sociedade.

> JOSÉ OTÁVIO COSTA AULER JR. Diretor da FMUSP e Presidente do Conselho Deliberativo do HCFMUSP

Introdução à 2ª edição

Em 2009, publicamos a primeira edição do Clínica Médica. Tivemos como principal objetivo criar um novo livro de Clínica Médica dedicado a estudantes de Medicina, médicos-residentes e outros médicos que exerciam atividades de medicina geral de adultos. Sabíamos que o livro também seria útil a especialistas que necessitassem de aprofundamento em áreas da Clínica Médica fora do dia a dia de suas especialidades.

O Clínica Médica faz parte de uma política da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e do Hospital das Clínicas da FMUSP de editar livros em que a experiência de médicos, pesquisadores e docentes dessas instituições possa contribuir para a formação, a especialização e a educação permanente dos estudantes de Medicina e médicos de nosso País.

O Clínica Médica obteve grande sucesso em sua primeira edição. Recebemos o Prêmio Jabuti de 2010 como o melhor livro da categoria de Ciências Naturais e Ciências da Saúde. Além disso, vários volumes da primeira edição se esgotaram.

Era o momento, então, de fazer a segunda edição. Os objetivos do livro continuam os mesmos. Mantivemos editores nas áreas de Epidemiologia, Patologia e Imagem, considerando estas áreas fundamentais para o exercício da Medicina do século XXI.

Fizemos uma revisão geral do livro, com a introdução de uma nova Seção, a de Medicina Física e Reabilitação, e a revisão da lista de capítulos de todas as seções. Capítulos foram atualizados, outros foram reescritos, e novos capítulos foram acrescentados. Mantivemos as características gerais do livro, mas o aperfeiçoamento foi substancial. Várias áreas tiveram avanços significativos nos últimos anos, e os Editores Setoriais e os Autores dos capítulos certamente incorporaram esses avanços ao texto final.

Os Editores partilham a visão de que a profissão de médico deve combinar conhecimento científico, competência técnica e uma profunda visão humanística, ética e de compromisso com o paciente. O Clínica Médica incorporou essa visão da Medicina e do médico.

Agradecemos, mais uma vez, a confiança e o apoio das direções da Faculdade de Medicina e do Hospital das Clínicas da FMUSP. Agradecemos, especialmente, o intenso e competente trabalho de toda a equipe da Editora Manole, sem a qual este projeto seria impossível.

Os EDITORES

Realidade Aumentada

Esta edição do Clínica Médica oferece acesso a uma ferramenta inovadora que enriquecerá o conteúdo e facilitará o aprendizado: a Realidade Aumentada.

Para acessá-la neste livro, o procedimento é este:

- Baixe o aplicativo Clínica Médica Realidade Aumentada de qualquer dispositivo com sistema operacional iOS ou Android.
- Posicione o dispositivo sobre a imagem que contém o ícone da Realidade Aumentada.
- Assim que a imagem for reconhecida pelo aplicativo, elementos virtuais em 3D serão exibidos em sobreposição ao elemento real.



Doenças dos Olhos

Editores:

Remo Susanna Jr., Suzana Matayoshi, Pedro C. Carricondo

- 1 Exame oftalmológico para o clínico geral
- 2 Alergia ocular
- 3 Doenças da córnea
- 4 Doenças da retina
- 5 Pálpebras e vias lacrimais
- 6 Doenças da úvea
- 7 Doenças do cristalino
- 8 Doenças da órbita
- 9 Doenças do nervo óptico
- 10 Distúrbios da motilidade ocular extrínseca

- 11 Glaucoma
- 12 Erros de refração e sua correção
- 13 Doenças sistêmicas e olho
- 14 Trauma ocular
- 15 Diagnóstico diferencial do olho vermelho
- 16 Perda visual aguda
- 17 Cirurgia e pós-operatório do paciente oftalmológico
- 18 Reabilitação visual





Exame Oftalmológico para o Clínico Geral

Augusto Cesar Costa de Almeida Bruno Fortaleza de Aquino Ferreira Gustavo Mori Gabriel Jayme Augusto Rocha Vianna Tatiana Tanaka

SUMÁRIO

Acuidade visual, 2

Refração, 2

Testes de visão de cores, 2

Exame de campo visual, 4

Exame pupilar, 4

Tonometria, 4

Avaliação da motilidade ocular extrínseca, 5

Exoftalmometria, 6

Avaliação das vias lacrimais, 6

Avaliação das pálpebras, 6

Biomicroscopia, 7

Exame do fundo de olho, 7

Oftalmoscopia binocular indireta (OBI), 7

Outros exames, 8

Referências bibliográficas, 8

Acuidade visual

A acuidade visual é a capacidade de diferenciar dois pontos, essencial para compor uma imagem, e que depende da integridade e do bom funcionamento de todos os componentes do olho. A medida da acuidade visual busca identificar o menor tamanho de pontos componentes de uma imagem que o paciente consegue diferenciar e identificar uma imagem, por exemplo, o menor tamanho do traçado de uma letra que o paciente consiga corretamente identificar, sendo, talvez, a etapa mais importante do exame oftalmológico.

É uma importante medida na função visual, mas não é a única. É possível avaliar também a sensibilidade ao contraste, a visão de cores, o campo visual e o ofuscamento (glare). A sensibilidade ao contraste e o ofuscamento, embora muito importantes para a visão do paciente no cotidiano, não são avaliadas rotineiramente por dificuldades nas medidas.

As aplicações da medida de acuidade visual são: refração, triagem de saúde ocular em mutirões, avaliar progressão e tratamento de doenças oculares, definição de valores legais de visão (habilitação para condução de veículos, cegueira, capacidade laborativa, aposentadoria por invalidez). O exame de acuidade visual deve ser realizado antes de outros exames oftalmológicos, para evitar interferências (Quadro 1).

Refração

A refração é uma medida do "grau" do paciente. Quando a imagem vai diretamente para a retina, diz-se que está no foco e é um olho emétrope. Nas ametropias, a imagem pode cair antes da retina — neste caso, tem-se o olho míope, que deve ser corrigido com lentes divergentes (côncavas/negativas); pode cair depois da retina — olho hipermétrope, que deve ser corrigido com lentes convergentes (convexas/positivas); ou ainda em dois locais diferentes — olho com astigmatismo, que deve ser corrigido com lentes cilíndricas (tóricas).

O exame é realizado a partir da medida da acuidade visual para longe e para perto. A partir destas medidas, testam-se lentes escolhidas pelo paciente (aquelas que lhe deem melhor visão), havendo, portanto, um alto grau de subjetividade neste exame.

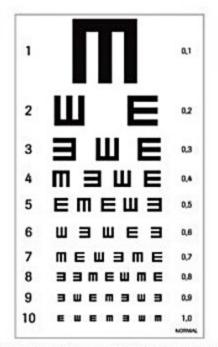
Outra alteração que exige a correção com lentes é a presbiopia, na qual ocorre a perda da habilidade de acomodação do cristalino, pelo envelhecimento, causando dificuldade para ver de perto. Ao se prescrever óculos para perto, deve-se considerar a distância de trabalho, leitura, e atividades do paciente (Figura 5).

Em crianças e jovens, é necessária a cicloplegia, com colírios que paralisem o músculo ciliar, para saber o real erro refracional, já que nessa faixa etária a acomodação pode modificar muito o erro refracional real e, em alguns casos, induzir alguns tipos de estrabismo.

Testes de visão de cores

Testes de visão de cores servem para avaliar os cones, fotorreceptores presentes principalmente na região central da retina (mácula). Indivíduos saudáveis possuem três tipos de cones, com maior sensibilidade à luz em diferentes comprimentos de onda: curtos (mais sensíveis ao azul), médios (verde) e longos comprimentos (vermelho). A informação proveniente de cada grupo de cones

Para longe	Posicionar o paciente a uma distância adequada da tabela (indicada na tabela, normalmente entre 3 a 6 m), em ambiente com iluminação adequada, sendo, talvez, a etapa mais importante do exame oftalmológico (Figuras 1, 2 e 3)
	Realizar a medida de um olho por vez, ocluindo o outro olho
	Realizar o teste sem e com a correção (óculos) do paciente
	Anotar qual foi a última linha que o paciente acertou, mais da metade das respostas (notações na própria tabela). Existem tabelas com símbolos para crianças e indivíduos não letrados, sendo, talvez, a etapa mais importante do exame oftalmológico (Figuras 1 e 3)
	Se o paciente não conseguir ver nenhuma letra, solicitar que conte dedos se aproximando progressivamente do paciente até obter uma resposta correta
	Se o paciente não conseguir contar dedos, movimentar a mão na frente de seu rosto, e perguntar se a mão está parada ou mexendo
	Se o paciente não identificar os movimentos de mão, projetar luz de uma lanterna em sua pupila, em sala escura, e perguntar se o paciente percebe se a lanterna está acesa ou apagada, com o cuidado de ocluir totalmente o olho contralateral
Para perto	Posicionar o paciente a uma distância adequada da tabela (indicada na tabela, normalmente a 37 cm), em ambiente com iluminação adequada (Figura 4)
	Realizar a medida de ambos os olhos, conjuntamente
	Realizar o teste sem e com a correção (óculos) do paciente
	Anotar qual foi a última linha que o paciente acertou, mais da metade das respostas e a distância entre o paciente e a tabela



HVZDS

NCVKD

CZSHN

ONVSR

KDNRO

ZKCSV

OVOHC

OVOHC

Figura 3. Tabela ETDRS (medida de acuidade visual para longe).

Figura 1. Tabela de Snellen (medida de acuidade visual para longe).

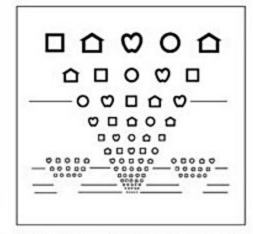


Figura 2. LEA Symbols (medida de acuidade visual para longe).

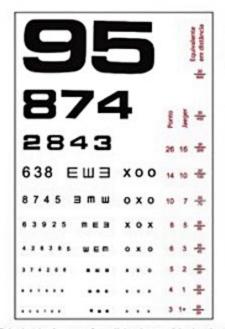


Figura 4. Tabela de Jaeger (medida de acuidade visual para perto).



Figura 5. Exame de refração.

é utilizada para identificar cores nos objetos. As deficiências da visão de cores mais comuns são no eixo verde-vermelho, usualmente hereditárias ligadas ao X e recessivas, envolvendo cerca de 8% da população masculina (daltonismo). Os testes mais utilizados para avaliar a visão de cores são as pranchas pseudoisocromáticas (teste de Ishihara – Figura 6) e os discos coloridos aos pares (teste de Farnsworth-Munsell).

Exame de campo visual

O exame de campo visual tem muita importância semiológica, pois representa a expressão do estado funcional da via visual, que se inicia nos fotorreceptores e termina no córtex cerebral occipital. Esse exame permite localizar lesões da via óptica com base em alterações encontradas no campo visual. O exame depende da colaboração do paciente, que deve estar consciente e orientado, e da habilidade do examinador. As técnicas mais utilizadas para avaliação do campo visual são: campo visual de confrontação, perimetria manual de Goldmann e perimetria automatizada.

O campo de confrontação é um exame geralmente usado como screening para detectar defeitos graves no campo de visão. O examinador deve posicionar-se face a face com o paciente a uma distância de, aproximadamente, 1 m. Testa-se um olho por vez. Quando o olho esquerdo do paciente estiver ocluído, o direito do examinador deve estar ocluído e vice-versa. Nessa posição, o examinador deve mostrar seus dedos a meia distância entre ele e o paciente e perguntar-lhe quantos dedos está mostrando. O teste deve ser repetido em todos os quadrantes (superior, inferior, temporal e nasal), procurando determinar partes nas quais o paciente não enxergue, correspondentes a defeitos no campo (Figura 7).

O campo manual é realizado no perímetro de Goldmann (Figura 8), em que são apresentados estímulos luminosos de tamanho e intensidade variados, movimentados em direção às áreas mais sensíveis do campo. O paciente aperta uma campainha quando visualiza o estímulo e as respostas são registradas em um gráfico apropriado. Existem várias indicações para realização do campo visual manual, sendo que as principais são pacientes com alterações do nervo óptico, tumores intracranianos que comprimam as vias ópticas, acidentes vasculares encefálicos e doenças desmielinizantes.

O campo visual computadorizado é semelhante ao manual, porém os estímulos são estáticos e possuem maior variação de intensidade. As grandes vantagens são a padronização e não dependência da subjetividade do examinador para a realização. Permitem ainda identificar o nível de confiabilidade do exame e comparar resultados com os de uma base de dados de indivíduos normais (Figura 9).

A principal indicação desse exame complementar é para o diagnóstico e o acompanhamento de pacientes com glaucoma, mas também pode ser utilizado para doenças neurológicas (Figuras 7 e 8).

Exame pupilar

O exame pupilar avalia a via aferente (axônios do nervo óptico, quiasma óptico, corpo geniculado lateral e mesencéfalo) e a via eferente (vias parassimpática e simpática), as fibras colinérgicas do 3º par craniano (músculo esfincter da pupila) e as fibras adrenérgicas (músculo dilatador da pupila). Para a realização correta do exame, ver Quadro 2.

Tonometria

A tonometria é a medida da pressão intraocular, em milímetros de mercúrio. Há uma variação de acordo com

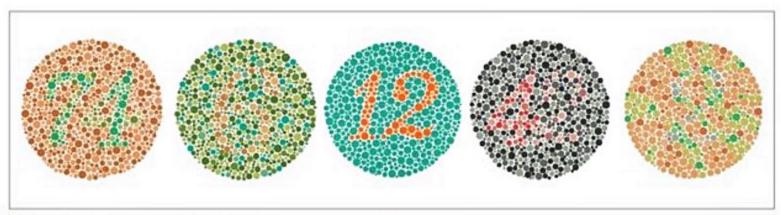


Figura 6. Teste de Ishihara (visão de cores).

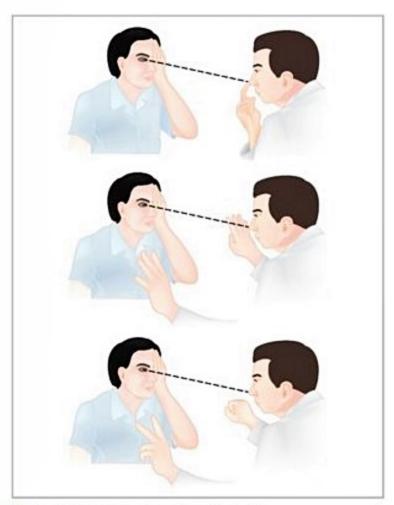


Figura 7. Exame de campo de confrontação.

o dia, a idade, a espessura da córnea e a genética, entre outros. A média populacional é de 16 ± 3 mmHg, sendo considerados dentro dos limites da normalidade pressões entre 10 e 21 mmHg. Porém, vale ressaltar que esta medida é apenas um dos fatores para o diagnóstico do glaucoma, o dado mais importante é a presença de alteração no nervo óptico, quando o diagnóstico pode ser feito mesmo em casos em que a pressão for normal (Figura 10).



Figura 8. Campímetro manual de Goldmann.



Figura 9. Campímetro computadorizado de Humphrey.

Quadro 2. Teste do reflexo pupilar

Em ambiente iluminado, observar formato, tamanho e simetria. Solicitar que o paciente fixe o olhar em um objeto distante para diminuir o efeito da acomodação. Uma assimetria de até 1 mm no tamanho das pupilas é fisiológica

Reflexo luminoso: ao jogar a luz em um olho, observar a pupila do olho que está recebendo a luz (reflexo fotomotor direto) e a do olho contralateral (reflexo consensual); ambas devem se fechar. Testar os dois olhos

Teste da luz alternada: compara reflexos direto e consensual dos dois olhos, determinando se há defeito aferente pupilar (pupila de Marcus Gunn), ou seja, se a pupila se dilata ao se mover a luz do olho normal para o afetado, em vez de se fechar

Teste do reflexo para perto: solicitar que o paciente olhe para um objeto próximo (30 a 50 cm) dos olhos. O olhar para perto causa acomodação, convergência e miose

Avaliação da motilidade ocular extrínseca

A avaliação da motilidade ocular extrínseca tem especial importância em algumas situações: em crianças que dependem do alinhamento ocular para o perfeito desenvolvimento da visão, em pacientes com trauma (p. ex., fratura de órbita ou lesão nervosa importante) e em pacientes com doenças sistêmicas que possam levar a neuropatias que afetem os músculos extrínsecos do olho.

Em indivíduos com o sistema visual já desenvolvido, a alteração da motilidade se manifesta em geral como diplopia (visão dupla), que desaparece quando se oclui um dos olhos. Indivíduos com visão muito baixa em um dos olhos, geralmente, não se queixam de visão dupla (Quadro 3).

Os movimentos oculares também devem ser avaliados, tanto individual (duções) quanto binocularmente (versões). Solicita-se que o paciente siga um objeto, com os dois olhos e sempre que houver alteração ou diferença entre eles, procede-se a avaliação de cada olho individualmente. Deve-se isolar a ação de cada um dos múscu-

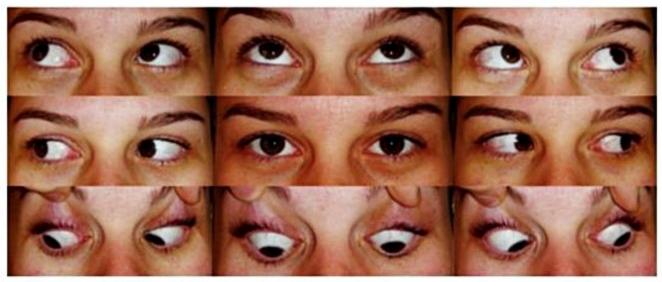


Figura 10. Motilidade ocular extrínseca (nove posições do olhar).

	Antagonista competitivo da acetilcolina e dos agonistas muscarínicos, bloqueia as respostas do esfíncter da íris e do músculo ciliar
Atomolog O FOL a 101	Contraindicada em glaucoma de ângulo estreito
Atropina 0,5% a 1%	Efeitos colaterais: ataxia e alucinação, incoerência verbal, hiperatividade, convulsão, febre, taquicardia, vasodilatação, retenção urinária e diminuição salivar
	Reversão: fisostigmina
	Anticolinérgico, bloqueia a resposta do esfíncter da íris e do músculo ciliar
	Contraindicada em glaucoma de ângulo estreito
Ciclopentolato	Efeitos colaterais: ataxia e alucinação, desorientação, incoerência verbal, hiperatividade, convulsão, febre, taquicardia, vasodilatação, retenção urinária e diminuição salivar
	Reversão: hidratação e fisostigmina
	Droga anticolinérgica, produz midríase e cicloplegia
Tropicamida	Contraindicada em glaucoma de ângulo estreito
	Efeitos colaterais: reações psicóticas, ardor ocular, boca seca, fotofobia, taquicardia, cefaleia, reações alérgicas

los, colocando-os em seu campo de ação, conforme a Figura 11. As alterações são quantificadas em valores (0 para o normal, até +4 para hiperfunção e -4 para hipofunção), anotadas em uma cruz.

Exoftalmometria

A exoftalmometria corresponde à medida da projeção entre o ápice do olho e a órbita. Esse exame é importante para a detecção de doenças que promovem o deslocamento axial (para fora) do olho, como tumores e orbitopatia de Graves. A medida é realizada com um aparelho especial, denominado exoftalmômetro. É importante ressaltar que, para a reprodutibilidade do exame, além da medida obtida pelo aparelho, também deve ser anotada a base em que foi realizada tal medida.

Avaliação das vias lacrimais

A avaliação das vias lacrimais inicia-se com a observação de serem pérvias, por meio de utilização de corantes, sondagem e irrigação das vias. Quando alteradas, as vias lacrimais levam a um quadro de lacrimejamento constante, denominado epífora. A avaliação inicial do quadro de epífora começa pela análise geral do olho, descartando-se causas de epífora reflexa, como corpo estranho, conjuntivites, inflamações da superfícies ocular, olho seco, entre outros. Quando necessário, pode-se realizar exames com contrastes radiológicos.

Avaliação das pálpebras

As pálpebras, na avaliação oftalmológica geral, apresentam grande importância, pois são sede de grande número de tumores, em especial carcinomas baso e espinocelulares. Deve-se avaliar a presença de lesões, alterações nos cílios, tanto em relação ao número como em relação à cor, e verificar se excursam, a abertura e o fechamento estão normais. Em casos em que o fechamento não é perfeito, é imprescindível avaliar se há exposição da córnea, situação extremamente grave e que se não for tratada pode levar à perfuração ocular e perda da visão.

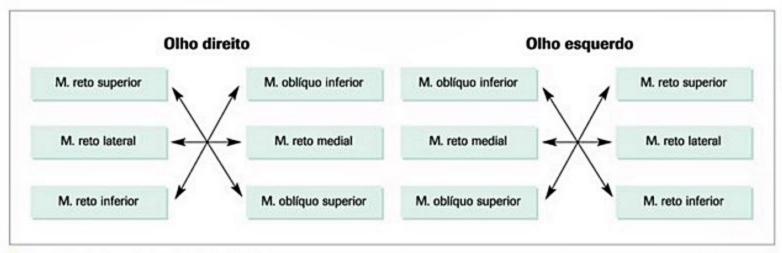


Figura 11. Isolamento da ação dos músculos.

Deve-se, com o paciente olhando para frente, medir a abertura palpebral (o tamanho da fenda) dos dois lados, comparando a simetria e a possível diminuição de tamanho, indicando queda da pálpebra (ptose).

Avalia-se ainda a excursão da pálpebra, que é a medida do descolamento entre o olhar para cima e o olhar para baixo: o paciente olha para baixo, posiciona-se a régua e o paciente olha para cima. A medida do descolamento das pálpebras dá ideia da função do músculo elevador da pálpebra superior. Em casos como a orbitopatia de Graves, pode haver descompasso entre o movimento ocular e o da pálpebra (retardo do abaixamento da pálpebra ao olhar para baixo).

O sulco palpebral, que corresponde ao local de inserção do músculo elevador da pálpebra, também deve ser observado e medido em relação à margem palpebral. Irregularidades da pálpebra devem ser observadas, como a exposição da porção tarsal (ectrópio) ou o direcionamento dos cílios em direção ao olho (entrópio).

Biomicroscopia

A biomicroscopia requer treinamento com o equipamento – a lâmpada de fenda –, por isso, o exame normalmente é realizado pelo oftalmologista e não por profissionais de outras especialidades. Consiste num sistema de lentes e luz, que permite a iluminação, por meio de feixes de luz, e a magnificação das estruturas oculares, possibilitando uma avaliação detalhada das estruturas oculares.

Exame do fundo de olho

O oftalmoscópio direto (Figura 12) é um equipamento portátil e simples para examinar o fundo do olho. A imagem obtida é real e direta, com magnificação de 15 vezes, mas com um campo de visão reduzido (10 a 15 graus), sendo por isso utilizado principalmente para avaliar o nervo óptico (cor, forma e contornos). Esse exame deve ser utilizado por todos os médicos, que devem estar familiarizados com a técnica e com as alterações mais comuns (Figuras 12 e 13 e Quadro 4).



Figura 12. Oftalmoscópio direto.



Figura 13. Exame de fundo de olho com oftalmoscópio direto.

Oftalmoscopia binocular indireta (OBI)

A oftalmoscopia binocular indireta é um exame realizado, em geral, apenas por oftalmologistas, pois necessita de treinamento específico e equipamentos de pouca portabilidade. Permite avaliar todo o fundo do olho, incluindo a extrema periferia da retina. A imagem obtida é

Quadro 4. Teste de motilidade ocular extrínseca

Após a determinação da acuidade visual, solicita-se ao paciente que olhe para um objeto de tamanho compatível, possivelmente algum dos símbolos da tabela utilizada para medida da acuidade

Ocluir cada olho e observar se a fixação é central e firme, ou se há movimentos anormais (nistagmo) ou fixação excêntrica

Avaliar a fixação binocular: com os dois olhos abertos e fixando o olhar no objeto determinado, oclui-se o olho direito e observa-se o esquerdo para determinar se há alguma movimentação neste olho e para buscar a fixação habitual dele. Repete-se o procedimento com o outro olho

Realizar o procedimento para longe e perto, com e sem correção

virtual, indireta, esterioscópica: (visão tridimensional) e com magnificação de 2 a 5 vezes. A midríase é obrigatória (Figuras 14 e 15).

Outros exames

Existem ainda diversos outros exames realizados em oftalmologia, cada qual com sua especificidade. A seguir, os principais e suas aplicações:

- Ultrassonografia ocular (ecografia): realizada quando não se pode visualizar o fundo de olho ou quando da presença de tumores intraoculares, permitindo localização e mensuração.
- Angiofluoresceinografia: exame realizado com injeção endovenosa de contraste, que permite a avaliação





Figura 14. Oftalmoscópio indireto.



Figura 15. Exame de fundo de olho com oftalmoscópio indireto.

Quadro 5. Oftalmoscopia direta

Realizar o exame em ambiente com pouca luz e, se possível, com as pupilas do paciente dilatadas. Pode-se realizar esse exame sem a utilização de midriáticos

Utilizar o olho direito para examinar o olho direito do paciente e o olho esquerdo para examinar o olho esquerdo do paciente

Se possível, identificar previamente possíveis erros refracionais do paciente e corrigir no aparelho

À distância de 40 cm, procurar identificar o reflexo vermelho do fundo do olho do paciente (em crianças, esse teste é chamado teste do reflexo vermelho, pelo qual se procura identificar possíveis leucocorias)

Aproxima-se o aparelho ao olho do paciente até obter uma imagem. Se ela estiver fora de foco, deve-se utilizar a correção do aparelho

Uma vez identificados os vasos, acompanhá-los até chegar ao nervo óptico e à região do polo posterior. Pelo aumento do aparelho, o nervo óptico ocupará quase todo o campo de visão

da circulação retiniana. Importante em casos de diabetes, oclusões vasculares, tumores, entre outros.

- Topografia: exame da superfície da córnea, obtendo-se um mapa das irregularidades. Importante em casos de ceratocone, pré e pós-cirurgias, lesões corneanas, entre outros.
- Tomografia de coerência óptica (OCT): exame que por meio de cortes tomográficos da retina, com a utilização de uma espécie de *laser*, permite a avaliação da retina em diversas camadas e ainda medidas, como espessura, áreas de elevação e presença de estruturas anormais, como membranas e buracos, por exemplo.

Referências bibliográficas

- Frisen L. Clinical tests of vision. New York: Raven Press; 1990.
- 2. Rubin ML. Optics for clinicians. Gainesville: Triad Publishing; 1993.
- Burde RM, Savino PJ, Trobe JD. Clinical decisions in neuro-ophthalmology, 3rd ed. St Louis: Mosby, 2002.
- Wilson FM. Practical ophthalmology: a manual for beginning residents. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2009.
- Yamane R. Semiologia ocular. 3rd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

Priscila Novaes

SUMÁRIO Introdução, 9 Diagnóstico, 10 Tipos de alergia ocular, 10 Conjuntivites alérgicas sazonal e perene, 10 Exame oftalmológico, 10 Testes complementares, 10 Ceratoconjuntivite primaveril, 10 Quadro clínico, 11 Exame oftalmológico, 11 Ceratoconjuntivite atópica, 11 Conjuntivite papilar gigante, 11 Quadro clínico, 12 Tratamento, 12 Considerações finais, 12 Referências bibliográficas, 12

Introdução

A alergia ocular é uma entidade muito frequente e é causa comum de consultas ao clínico geral, ao pediatra e ao alergista¹. Está comumente associada à rinite e à asma. As alterações oculares variam m intensidade, gravidade e frequência conforme o tipo de alergia ocular. Existem cinco formas principais de doenças alérgicas oculares: a conjuntivite alérgica sazonal (CAS), a conjuntivite alérgica perene (CAP), a ceratoconjuntivite primaveril (CCP), a ceratoconjuntivite atópica (CCA) e a conjuntivite papilar gigante (CPG). Nos casos mais graves de alergias oculares pode haver acometimento da córnea e comprometimento da visão e da qualidade de vida.

O principal sintoma das alergias oculares é o prurido. Outros sintomas são a hiperemia conjuntival, edema palpebral, lacrimejamento e fotofobia.

O mastócito exerce um papel importante no desencadeamento dos quadros de alergia (Figuras 1 e 2).

O processo de alergia ocular envolve mecanismos de hipersensibilidade do tipo I (todos os tipos) e do tipo IV (CCP e CCA). O principal mecanismo envolvido é a hipersensibilidade do tipo I, mediada por IgE, em que ocorre ativação e degranulação de mastócitos após exposição

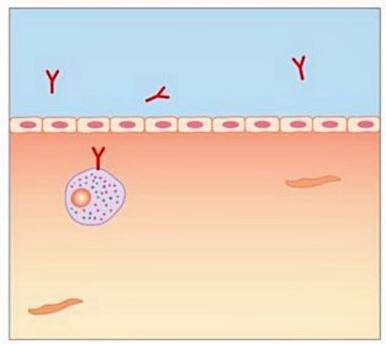


Figura 1. Olho normal: poucos mastócitos, baixas concentrações de IgE lacrimal e pouca IgE aderida aos mastócitos.

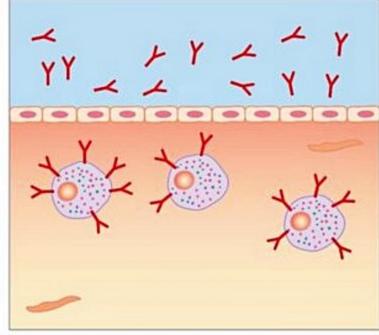


Figura 2. Olho alérgico: muitos mastócitos, aumento da concentração de IgE lacrimal e muita IgE aderida aos mastócitos.

de indivíduo sensibilizado ao alérgeno. A liberação de histamina e outros mediadores pró-inflamatórios causa os sintomas da fase aguda, como prurido, vasodilatação, edema, hiperemia e secreção mucosa, além do recrutamento de outras células inflamatórias, como eosinófilos^{2,3}. Nos casos de CCP e CCA ocorre uma resposta inflamatória crônica com infiltrados de células T no epitélio conjuntival³. Na CPG existe uma combinação do estímulo irritativo crônico pelo trauma mecânico (p. ex., lentes de contato, fios de sutura, próteses oculares) e da sensibilização às substâncias como soluções de cuidado de lentes de contato e conservante, e proteínas e resíduos depositados na superfície da lente. Os mecanismos envolvidos são hipersensibilidade do tipo I e do tipo IV.

Quadros de conjuntivite alérgica aguda podem ser induzidos por exposição à grande quantidade de alérgenos, como pólen ou ácaros, ou por medicamentos (tóxica-medicamentosa).

Diagnóstico

O diagnóstico de alergia ocular deve ser feito por meio de uma anamnese cuidadosa do exame oftalmológico (Quadro 1). Exames laboratoriais são realizados para obtenção de dados complementares, quando necessário.

É importante que haja avaliação e acompanhamento clínico pelo pediatra ou pelo imunologista, principalmente nos casos mais graves.

Quadro 1. Diagnóstico de alergia ocular

Anamnese

Sinais e sintomas: frequência e intensidade, tempo de história, fatores desencadeantes, fatores de melhora e piora

Antecedente de atopia

Uso de lentes de contato - tempo, tipo, cuidados

Presença de doenças sistêmicas associadas

Antecedentes familiares de atopia

Exame oftalmológico

Acuidade visual

Inspeção

Biomicroscopia

- Pálpebras: edema, hiperemia, descamação, blefarite/meibomite
- Conjuntiva tarsal superior e inferior: papilas (tamanho e número), folículos, muco
- Conjuntiva bulbar: hiperemia, quemose, retrações e cicatrizes conjuntivais
- Limbo: nódulos de Trantas, edema
- Córnea: epiteliopatia (puntata ou filamentar); úlcera (em escudo/ infecciosa), infiltrados inflamatórios, áreas de opacificação, afilamentos
- Filme lacrimal: avaliação do menisco lacrimal (aumento, diminuição), presença de debris e muco

(continue)

Quadro 1. Diagnóstico de alergia ocular (continuação)

Exames complementares

Dosagem IgE lacrimal e sérica

Teste de Schirmer

Tempo de ruptura do filme lacrimal

Citologia de impressão

Raspados conjuntivais

Testes cutâneos (prick tests) - elucidação do alérgeno

Tipos de alergia ocular

- Ceratoconjuntivite sazonal ou perene.
- Ceratoconjuntivite primaveril.
- Ceratoconjuntivite atópica.
- Conjuntivite papilar gigante (Figura 3).

Conjuntivites alérgicas sazonal e perene

A conjuntivite alérgica perene (CAP) é o tipo de alergia ocular mais frequente na prática clínica. Atinge principalmente crianças e está muitas vezes associada a rinite alérgica e asma, e é causada pela exposição constante ao alérgeno. O quadro clínico geralmente é leve a moderado, mas a sintomatologia pode ser frequente e intensa, causando um impacto significativo na qualidade de vida do paciente. O tempo de história é geralmente maior que 1 ano. Na maior parte dos casos, não existem complicações que causem comprometimento da visão.

O principal sintoma é o prurido, acompanhado de

lacrimejamento, hiperemia e edema palpebral.

A conjuntivite alérgica sazonal (CAS), ou febre do feno, tem as mesmas características da CAP, mas se manifesta em períodos predeterminados, quando há maior presença de alérgenos. A CAP é causada pela exposição constante ao alérgeno.

Exame oftalmológico

Hiperemia conjuntival, edema palpebral e quemose, reação papilar em conjuntiva tarsal superior, secreção mucoide clara.

Testes complementares

Presença de eosinófilos no raspado conjuntival e elevação dos níveis de IgE lacrimal e sérica.

Ceratoconjuntivite primaveril

Atinge principalmente crianças do sexo masculino, geralmente na primeira década de vida, que vivem em lugares de clima quente. É uma doença rara, mas é a afecção alérgica mais frequente em serviços oftalmológicos

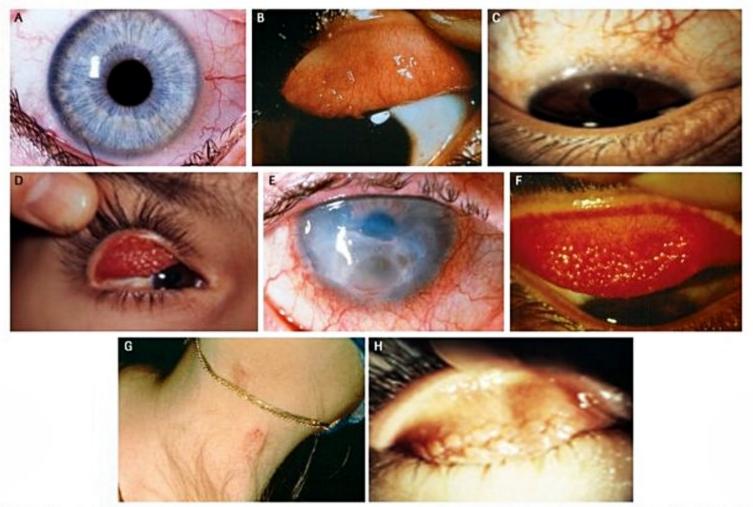


Figura 3. Tipos de alergia ocular: (A e B) ceratoconjuntivite sazonal ou perene; (C e D) ceratoconjuntivite primaveril; (E, F e G) ceratoconjuntivite atópica; (H) conjuntivite papilar gigante.

de referência no Brasil^{4,5}. Na maior parte dos casos, há história de atopia associada (asma, rinite, dermatite) e antecedentes familiares de atopia ou doenças autoimunes⁶. É uma forma mais grave de conjuntivite, pois pode haver acometimento da córnea e comprometimento da acuidade visual. Geralmente, os quadros são autolimitados, com melhora acentuada e resolução na puberdade⁶. Por isso, é importante o controle da doença durante a fase aguda, para que não haja sequelas em longo prazo.

Quadro clínico

Prurido intenso, fotofobia, blefaroespasmo, embaçamento visual, sensação de corpo estranho, secreção mucoide espessa. Os sintomas podem ser muito intensos, afetando negativamente a qualidade de vida e comprometendo a vida escolar e pessoal dos pacientes. Há piora do quadro e recrudescimento dos sintomas nos períodos de calor. Pode ocorrer melhora acentuada e/ou resolução do quadro na puberdade.

Há três formas de CCP: palpebral, limbar e mista.

Exame oftalmológico

Achados mais frequentes:

- Pálpebras: hipertrofia papilar importante, presença de papilas gigantes em conjuntiva tarsal superior.
 - Conjuntiva: hiperemia conjuntival e quemose.

- Limbo: edema, espessamento, nódulos de Horner--Trantas (agregados de eosinófilos degenerados e células epiteliais).
- Córnea: ceratite puntata (microerosões epiteliais), pannus, macroerosões epiteliais e úlceras em escudo, opacificação.

A CCP está associada a alterações biomecânicas e estruturais da córnea, como o ceratocone manifesto ou subclínico – forma frustra^{7,8}.

Ceratoconjuntivite atópica

Quadro clínico semelhante ao da conjuntivite primaveril ocorre em jovens e adultos (2ª à 5ª década de vida) com história de dermatite atópica. Ocorre geralmente durante todo o ano com raras exacerbações sazonais. Pode piorar no inverno.

Está associada a blefarite estafilocócica, a maior suscetibilidade a infecções da córnea por herpes simples e a alterações cicatriciais da conjuntiva. Outras complicações associadas à CCA são ceratocone, cataratas subcapsulares anteriores e posteriores.

Conjuntivite papilar gigante

Mais frequente em usuários de lentes de contato (LC), principalmente gelatinosas, mas pode ocorrer em pacientes com próteses oculares ou suturas oculares expostas.

Quadro clínico

Prurido, hiperemia conjuntival, intolerância a LC, secreção mucosa clara, embaçamento visual e descentração da LC.

Biomicroscopia

Papilas gigantes (> 0,3 mm) em tarso superior. Ausência de lesão epitelial corneana.

Tratamento

O controle ambiental é essencial para a melhora ou a resolução do quadro – remover o alérgeno, quando possível, ou reduzir a exposição do paciente ou remoção do alérgeno quando possível. A orientação do paciente e da família é muito importante para esse controle (Quadro 2).

Quadro 2. O que deve ser orientado

Uso de panos úmidos para limpeza da casa

Evitar acúmulo de pó nos ambientes, retirando cortinas, bichos de pelúcia, cobertores etc.

Ambientes arejados e com incidência direta de sol em algum momento do dia.

Optar por edredons laváveis, travesseiros com capas antialérgicas se não for possível, colocar travesseiros e cobertas no sol.

Evitar a presença de animais de estimação nos ambientes em que o paciente fica mais tempo – quartos, salas. Existe uma grande quantidade de ácaros nos pelos dos animais.

Trocar periodicamente os filtros de ar-condicionado.

Medidas de suporte são muito importantes – compressas frias devem ser utilizadas nas crises, para alívio do prurido e diminuição da hiperemia e edema palpebral.

Entre os fármacos mais utilizados, estão:

- Estabilizadores da membrana de mastócitos não têm ação imediata, efeito inicial em 5 a 7 dias. Indicação: CAP, CAS e quadros leves a moderados de CCP. Posologia 3 a 4x/dia.
- Medicamentos de ação combinada olopatadina, cetotifeno, epinastina, alcaftadina têm o objetivo de controlar os sintomas na fase aguda por meio de sua ação anti-histamínica e prevenir novas crises por meio de ação estabilizadora de mastócitos. O cetotifeno, a epinastina e a alcaftadina também inibem a migração de eosinófilos. Indicação: CAP, CAS, CCP quadros leves a moderados. Olopatadina a 0,1% (Patanol S®) e alcaftadina (Lastacaft*) têm o conforto da posologia de 1x/dia.
- Lubrificantes oculares uso adjuvante, sua instilação aumenta o conforto dos pacientes e auxilia na remoção de alérgenos e mediadores inflamatórios a superfície ocular. De preferência, deve-se optar por formulações que não contenham conservantes, como as que contêm hialuronato de sódio (Hyabak®, HyloComod®, Hylogel®) ou as que contêm conservante menos tóxicos (p. ex., Systane®, Optive®, Genteal®).

- Corticosteroides tópicos (acetato de prednisolona, dexametasona, etabonato de loteprednol) indicação: Casos graves de CCP e CCA, CGP. O uso do corticosteroide tópico é muitas vezes imprescindível para controlar a inflamação conjuntival, melhorar a sintomatologia e evitar complicações oculares. No entanto, seu uso deve ser monitorado por um oftalmologista e descontinuado assim que possível, pois existem complicações significativas associadas ao uso crônico de corticosteroides, como infecções secundárias, catarata e glaucoma. O uso de corticosteroides deve ser reservado para os episódios em que há exacerbação do quadro, com sintomatologia muito acentuada, ou quando há redução da acuidade visual. É importante ressaltar que corticosteroides devem ser usados em doses eficazes, pelo menor tempo possível.
- Ciclosporina tópica (1 a 2%)9 indicação: casos graves de CCP e CCA como alternativa ao corticosteroide. Por sua ação imonumoduladora e imunossupressora, inibe os linfócitos T-helper e a liberação de interleucinas, que têm efeito direto sobre os mastócitos, melhorando o quadro clínico sem os efeitos colaterais do corticoide. Porém, pode haver muito ardor e hiperemia no momento da instilação, sendo pouco tolerada por muitos pacientes. Nos casos muito graves de CCA, refratários ao tratamento tópico, pode haver necessidade de imunossupressão sistêmica.

Considerações finais

É importante lembrar que a alergia ocular é uma doença essencialmente crônica, alternando períodos de exacerbação e remissão, e que exige uma relação entre médico, paciente e família clara e sólida, pois a cooperação importante do paciente e sua família é essencial para que haja uma melhora efetiva nas fases agudas e ausência de novas crises, considerando a importância do controle ambiental para controle da doença. E nos quadros mais graves, como nas ceratoconjuntivites primaveris, a família e o paciente têm que estar muito bem orientados para que não haja abuso de medicação e para que procurem atenção médica quando houver piora do quadro ou sinais de complicação.

Referências bibliográficas

- 1. Friedlander MH. Current concepts in ocular allergy. Ann Allergy. 1991;67:5-10,13.
- Reiss J, Abelson MB, George MA, Wedner HJ. Allergic conjunctivitis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, eds. Ocular infection & immunity. St. Louis: Mosby-Year Book; 1995.
- Katellaris CH. Ocular allergy: implications for the clinical immunologist. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003;90(3):23-7.
- Belfort R, Marback P, Hsu CC, Freitas D. Epidemiological study of 134 patients with allergic conjunctivitis. Acta Ophthalmol Scand. 2000;38-40.
- Goulart DA, Grechi DG, Cypel MC, Dantas PEC, Nishiwaki-Dantas MC. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes do Ambulatório de Alergia Ocular da Santa Casa de São Paulo. Arq Bras Oftalmol. 2003;66:69-15.
- Zicari AM, Nebbioso M, Lollobrigida V, Bardanzellu F, Celani C, Occasi F, et al. Vernal Keratoconjunctivitis: Atopy and Autoimmunity. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013;17:1419-23.
- Tabbara KF. Ocular complications of vernal keratoconjuncitivitis. Can J Ophthalmol. 1999;34:88-92.
- Barreto J Jr, Netto MV, Santo RM, Kara-José N, Bechara SJ. Slit-scanning topography in vernalkeratoconjunctivitis. Am J Ophthalmol. 2007;143:250-4.
- Nebbioso M, Zicari AM, Celani C, Lollobrigida V, Grenga R, Duse M. Pathogenesis of Vernal Keratoconjunctivitis and Associated Factors. Semin Ophthalmol. 2014 [Epub ahead of print].

Doenças da Córnea

Fabricio Witzel de Medeiros

SUMÁRIO

Introdução, 13

Doenças congênitas da córnea, 13

Megalocórnea, 13

Microcómea, 13

Estafiloma anterior, 13

Ceratoglobo, 13

Córnea plana, 13

Esclerocórnea, 13

Anomalia de Peters, 14

Embriotoxon posterior, 14

Anomalia de Axenfeld-Rieger, 14
Distrofia endotelial hereditária congênita, 14

Disdona endotenar nereditaria congerna

Mucopolissacaridose, 14

Dermoides, 14

Infecções da cómea e da conjuntiva, 14

Conjuntivites bacterianas, 14

Conjuntivites virais, 14

Ceratites bacterianas, 14

Ceratites virais, 14

Ceratites fúngicas, 14

Ceratite por acanthamoeba, 15

Considerações finais, 15

Referências bibliográficas, 15

Introdução

Definir uma anomalia como congênita implica assumir que foi diagnosticada ao nascimento e excluir outras que foram determinadas geneticamente na concepção, mas se manifestarão na idade adulta.

Doenças congênitas da córnea

Megalocórnea

Desproporcional aumento do segmento anterior do olho com o diâmetro corneano maior que a faixa normal compreendida entre 10 e 12,8 mm do recém-nascido. Bilateral, apresenta roturas da membrana de Descemet.

Formação de catarata e/ou deslocamento do cristalino, miopia e astigmatismo estão presentes e a região limbar é bem delimitada, o que não ocorre no buftalmo, principal diagnóstico diferencial. Síndrome de Marfan e Alpert podem estar relacionadas à anormalidade.

Microcórnea

O diâmetro corneano é geralmente menor que 10 mm e apenas o segmento anterior é menor que a média, enquanto o restante do globo ocular tem o tamanho normal. É comum apresentar aumento da curvatura corneana e os pacientes podem desenvolver glaucoma de ângulo estreito na vida adulta.

Estafiloma anterior

Ao nascimento, a córnea apresenta área de protrusão, com afinamento.

Ceratoglobo

A ectasia e o afinamento neste caso ocorrem em todo o diâmetro corneal, poupando-se apenas uma pequena rima limbar. Casos de ceratocone são geralmente descritos nas famílias com portadores de ceratoglobo, o que evidencia a relação entre as doenças.

Córnea plana

Grande aplanamento corneano com ceratometrias que giram em torno de 20 a 30 dioptrias. A periferia corneal é muitas vezes opacificada como na esclerocórnea.

Esclerocórnea

Opacificação da córnea pode ser apenas periférica ou atingir a totalidade do órgão. Em razão da distribuição das fibrilas de colágeno, a córnea assume uma aparência semelhante à esclera e muitos desses pacientes apresentam ceratometrias planas. Alterações do seio camerular são comuns, o que favorece o desenvolvimento de glaucoma.

Opacidade central corneana acompanhada de adesões irianas que partem da região do colarete em direção à porção posterior da córnea. Geralmente, o cristalino não apresenta anormalidades na variante tipo I e é anormal no tipo II (aderência entre o cristalino e a córnea). Pode ocorrer associação com glaucoma congênito.

Embriotoxon posterior

Consiste em anomalia de posição da linha de Schwalbe. Nesse caso, a linha de Schwalbe encontra-se anteriorizada e espessada e pode ser vista na periferia corneana. É frequentemente evidenciada em olhos normais, sendo considerada uma variação anatômica.

Anomalia de Axenfeld-Rieger

O paciente apresenta embriotoxon posterior, adesão da íris na linha de Schwalbe, hipoplasia do estroma iriano e corectopia.

Distrofia endotelial hereditária congênita

Ao nascimento, observa-se edema corneano importante, especialmente nas formas recessivas da doença. Alterações endoteliais graves estão presentes além de irregularidade na membrana de Descemet.

Mucopolissacaridose

A córnea apresenta uma aparência de vidro fosco que é identificada nas variantes da mucopolissacaridose (síndromes de Hurler, Scheie e Morquio). As células epiteliais basais mostram edema e nos ceratócitos evidenciam-se vacúolos citoplasmáticos distendidos com mucopolissacarídeos.

Dermoides

Esses tumores sólidos são classificados como coristomas por conter vários elementos ectodérmicos, como folículos pilosos, glândulas sebáceas e sudoríparas. A excisão do dermoide depende dos sintomas e do prejuízo visual causados. Na síndrome de Goldenhar, observam--se dermoides epibulbares e auriculares, associados a outras malformações.

Infecções da córnea e da conjuntiva

Conjuntivites bacterianas

Lacrimejamento, hiperemia conjuntival e secreção mucopurulenta são sinais comuns, geralmente causados pelo Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae e Haemophilus influenzae. O quadro, em geral, dura de 7 a

14 dias e é tratado com antibioticoterapia tópica, como tobramicina e ciprofloxacino. Os quadros com duração superior a 4 semanas são considerados crônicos.

Conjuntivites virais

Os adenovírus 8 e 19 são os mais relacionados às conjuntivites virais. Secreção aquosa, hiperemia conjuntival, edema palpebral e folículos são comuns. Compressas frias e limpeza da secreção são os cuidados no início da afecção. Após a fase aguda (7 a 14 dias), os pacientes podem desenvolver infiltrados subepiteliais que são tratados com corticoterapia tópica durante longo período por causa da grande chance de recidiva.

Ceratites bacterianas

Trauma, uso de lentes de contato, blefarite, triquíase, além de condições sistêmicas, como diabetes, doenças reumatológicas e alcoolismo, podem aumentar a chance de surgimento das infecções de córnea. Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae e Pseudomonas aeruginosa são as bactérias mais envolvidas.

Dor, fotofobia, diminuição da acuidade visual, defeito epitelial, infiltração da córnea que pode ser multifocal, hipópio e dobras de Descemet são sinais e sintomas comuns. A antibioticoterapia tópica é determinada pela cultura e pelo raspado da lesão, alguns casos podem evoluir para transplante de córnea.

Ceratites virais

Os herpes vírus tipos 1 e 2 podem gerar quadros epiteliais, estromais e endoteliais na córnea. Nos quadros epiteliais, são evidenciadas lesões dendríticas e o uso de aciclovir pomada geralmente é eficiente para o tratamento. Os quadros estromais podem ser necrotizantes com chance de afinamento e perfuração corneana. A endotelite herpética leva a um edema bem demarcado da córnea por conta da diminuição da função de bomba do endotélio acometido com a presença de precipitados ceráticos e reação de câmara anterior. No acometimento estromal e endotelial, faz-se necessário o uso de corticoterapia tópica para tratamento do componente inflamatório, além do uso de antiviral tópico ou sistêmico para evitar o comprometimento epitelial.

Ceratites fúngicas

Candida e Fusarium são os mais relacionados entre as infecções fúngicas da córnea. Traumas com vegetais são geralmente a porta de entrada destes agentes. O início pode ser mais indolente quando comparado com a infecção bacteriana e as bordas da lesão podem ser mais irregulares. Debridamento associado com colírios de natamicina e anfotericina constituem o tratamento inicial dessas lesões.

Ceratite por acanthamoeba

Frequentemente associada a usuários de lentes de contato que não fazem a higienização adequada. Apresenta dor importante, além de infiltração estromal com formação de anel estromal imune e espessamento da inervação corneana. O tratamento é longo e muitos pacientes evoluem para transplante de córnea.

Considerações finais

A maioria das alterações congênitas da córnea leva a prejuízo visual importante e há necessidade de intervenção multidisciplinar para controle das complicações e melhora da qualidade de vida desses pacientes.

Muitos dos quadros infecciosos do segmento anterior ocular entram no diagnóstico diferencial de olho vermelho e a cuidadosa avaliação dos sinais e sintomas do paciente é primordial para a correta diferenciação entre as múltiplas hipóteses.

Referências bibliográficas

- Amescua G, Miller D, Alfonso EC. What is causing the corneal ulcer? Management strategies for unresponsive corneal ulceration. Eye (Lond). 2012;26(2):228-36.
- Ashar JN, Pahuja S, Ramappa M, Vaddavalli PK, Chaurasia S, Garg P. Deep anterior lamellar keratoplasty in children. Am J Ophthalmol. 2013;155(3):570-4.
- Chang TC, Summers CG, Schimmenti LA, Grajewski AL. Axenfeld-Rieger syndrome: new perspectives. Br J Ophthalmol. 2012;96(3):318-22.

- del Rocio Arce Gonzalez M, Navas A, Haber A, Ramírez-Luquín T, Graue-Hernández EO. Ocular dermoids: 116 consecutive cases. Eye Contact Lens. 2013;39(2):188-91.
- Fahnehjelm KT, Ashworth JL, Pitz S, Olsson M, Törnquist AL, Lindahl P, Summers CG. Clinical guidelines for diagnosing and managing ocular manifestations in children with mucopolysaccharidosis. Acta Ophthalmol. 2012;90(7):595-602.
- Galvis V, Tello A, Revelo ML, Carreño NI. Herpes simplex virus keratitis: epidemiological observations. Surv Ophthalmol. 2013;58(3):286-7.
- Garg P. Fungal, Mycobacterial, and Nocardia infections and the eye: an update. Eye (Lond). 2012;26(2):245-51.
- Hanet MS, Jamart J, Chaves AP. Fluoroquinolones or fortified antibiotics for treating bacterial keratitis: systematic review and meta-analysis of comparative studies. Can J Ophthalmol. 2012;47(6):493-9.
- Hassell JR, Birk DE. The molecular basis of corneal transparency. Exp Eye Res. 2010;91(3):326-35.
- Kaufman HE. Adenovirus advances: new diagnostic and therapeutic options. Curr Opin Ophthalmol. 2011;22(4):290-3.
- Nischal KK. A new approach to the classification of neonatal corneal opacities. Curr Opin Ophthalmol. 2012;23(5):344-54.
- Nishina S, Noda E, Azuma N. Outcome of early surgery for bilateral congenital cataracts in eyes with microcornea. Am J Ophthalmol. 2007;144(2):276-80.
- Palioura S, Chodosh J, Pineda R. A novel approach to the management of a progressive Descemet membrane tear in a patient with keratoglobus and acute hydrops. Cornea. 2013;32(3):355-8.
- Patel SP, Sajnani MM, Pineda R. Posterior Polymorphous Dystrophy and Keratoglobus in a Child. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2010;8:1-3.
- Qian Y, Meisler DM, Langston RH, Jeng BH. Clinical experience with Acanthamoeba keratitis at the cole eye institute, 1999-2008. Cornea. 2010;29(9):1016-21.
- Rekas M, Pawlik R, Klus A, Rózycki R, Szafiik JP, Oldak M. Phacoemulsification with corneal astigmatism correction with the use of a toric intraocular lens in a case of megalocornea. J Cataract Refract Surg. 2011;37(8):1546-50.
- Robertson DM. The effects of silicone hydrogel lens wear on the corneal epithelium and risk for microbial keratitis. Eye Contact Lens. 2013;39(1):67-72.
- Rowe AM, St Leger AJ, Jeon S, Dhaliwal DK, Knickelbein JE, Hendricks RL. Herpes keratitis. Prog Retin Eye Res. 2013;32:88-101.
- Sheikh A, Hurwitz B, van Schayck CP, McLean S, Nurmatov U. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;12;9. CD001211. doi: 10.1002/14651858.CD001211.pub3
- Wilkins MR, Khan S, Bunce C, Khawaja A, Siriwardena D, Larkin DF. A randomised placebo-controlled trial of topical steroid in presumed viral conjunctivitis. Br J Ophthalmol. 2011;95(9):1299-303.

Doenças da Retina

Celso Morita Hélio Paulo Primiano Júnior Walter Y. Takahashi

SUMÁRIO

Introdução, 16

Degeneração macular relacionada à idade, 16

Quadro clínico, 16

DMRI forma seca, 16

DMRI forma exsudativa, 17

Diagnóstico/exames complementares, 17

Tratamento, 17

Oclusões arteriais retinianas, 18

Oclusão da artéria central da retina, 18

Oclusão de ramo da artéria central da retina, 19

Oclusões venosas da retina, 19

Oclusão da veia central da retina, 19

Quadro clínico e diagnóstico, 19

Conduta, 20

Oclusão de ramo da veia central da retina, 20

Descolamento de retina, 21

Epidemiologia, 21

Fisiopatologia, 22

Quadro clínico, 22

Diagnóstico/exames complementares, 22

Tratamento, 22

Referências bibliográficas, 22

Introdução

A retina é o tecido responsável pela transformação da luz em impulsos nervosos. A região central, denominada mácula, é mais sensível devido à maior concentração de cones, um dos dois tipos de fotorreceptores presentes na retina.

Os cones são os responsáveis pela percepção de cores, pela visão em ambiente iluminado e pela visão de detalhes. O outro tipo de células fotorreceptoras são os bastonetes, responsáveis pela visão de formas, de movimentos e em ambientes com pouca luminosidade.

Neste capítulo, serão discutidas as principais doenças que afetam essa parte tão importante para a função dos olhos.

Degeneração macular relacionada à idade

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é um conjunto de doenças que se caracterizam pelo declínio progressivo da visão em indivíduos com mais de 50 anos, relacionadas à disfunção da retina central, epitélio pigmentado da retina e coroide. Podem ocorrer em todos os grupos étnicos; no entanto, é mais comum em pessoas com pele clara e com mais de 70 anos de idade.

A DMRI não é só a principal causa de cegueira legal em pessoas com mais de 65 anos, mas também a mais comum no mundo ocidental. Estima-se que, nos Estados Unidos, mais de 8 milhões de pessoas tenham algum grau de DMRI. A incidência da doença continua a crescer devido ao aumento da população idosa e à evolução do tratamento de outras doenças oculares.

Quadro clínico

A doença pode ser classificada em forma seca e exsudativa. A forma seca, responsável por 90% dos casos de DMRI, caracteriza-se por alterações de coloração do epitélio pigmentado macular associado a drusas moles. Nessa forma da DMRI, os sintomas visuais não são muito acentuados e o paciente em geral mantém boa acuidade visual. A forma exsudativa caracteriza-se pela formação de um complexo neovascular sub-retiniano, que leva à perda acentuada de visão em um período de 12 meses.

DMRI forma seca

Nos quadros iniciais, a acuidade visual está preservada e o paciente pode apresentar apenas alterações visuais discretas envolvendo metamorfopsia (distorção de imagens), microescotomas, micropsia e nictalopia. Nos quadros mais avançados de atrofia geográfica do epitélio pigmentado da retina envolvendo a região foveal, pode haver comprometimento mais importante da acuidade visual.

As principais características de fundo de olho são mudanças pigmentares maculares, presença de áreas de atrofia geográfica do epitélio pigmentado da retina e drusas moles (maiores que 63 micra) – que podem ser isoladas ou coalescentes. Essas alterações aumentam em número e extensão com a evolução da doença (Figura 1).

DMRI forma exsudativa

O paciente geralmente nota a alteração visual mais aguda com diminuição da acuidade visual, aparecimento de escotomas e metamorfopsia. A evolução natural, dessa forma de DMRI, leva à perda rápida, acentuada e muitas vezes irreversível da visão (Figura 2).

As alterações de fundo de olho características envolvem as lesões da forma seca da DMRI associadas ao descolamento seroso da retina, do epitélio pigmentado, dos exsudatos duros e a hemorragias sub-retinianas, que indicam a presença de membrana neovascular sub-retiniana.



Figura 1. Retinografia de DMRI seca.

Diagnóstico/exames complementares

O diagnóstico da DMRI seca é clínico e baseia-se no achado e na documentação das lesões de fundo de olho características (drusas moles, alterações pigmentares maculares e atrofia geográfica).

Quando há alterações de fundo de olho que sugiram a membrana neovascular sub-retiniana, exames complementares com angiofluoresceinografia, angiografia com indocianina verde e tomografia de coerência óptica podem ser úteis no diagnóstico e no acompanhamento da DMRI na sua forma exsudativa.

Tratamento

O tratamento da DMRI envolve desde medidas comportamentais, como a proteção ocular contra raios ultravioleta e o não tabagismo, até tratamentos farmacológicos e cirúrgicos.

Nos casos de DMRI seca iniciais, não há indicação de tratamentos específicos. Em indivíduos com pelo menos um olho com DMRI seca intermediária, há indicação de complexo de vitaminas e antioxidantes (doses diárias segundo o Age Related Eye Disease Study: 500 mg de vitamina C, 400 UI de vitamina E, 15 mg de betacaroteno, 80 mg de óxido de zinco e 2 mg de óxido de cobre), pois nesses pacientes o tratamento diminui a chance de evolução para as formas mais avançadas e reduz a perda visual por DMRI seca avançada.

Nos casos de DMRI exsudativa, vem ocorrendo grande evolução no tratamento das membranas neovasculares sub-retinianas (MNSR). O tratamento pode envolver fotocoagulação a laser – nos casos extrafoveais, terapia fotodinâmica isolada ou associada à triancinolona intravítrea e, mais recentemente, à injeção intravítrea de substâncias antiangiogênicas (avastin, macugen e lucentis).

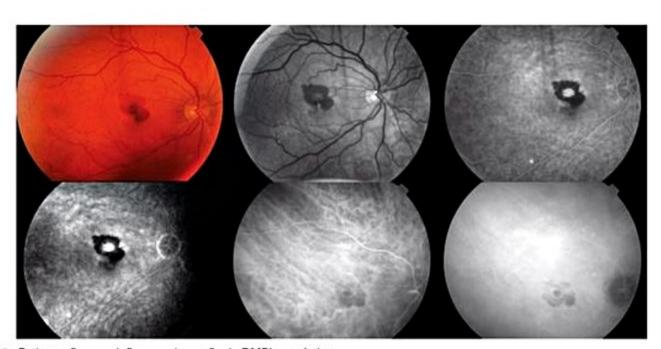


Figura 2. Retinografia e angiofluoresceinografia de DMRI exsudativa.

Estes últimos são os que apresentam melhores resultados, já que possibilitam a manutenção da acuidade visual como nos tratamentos anteriores e também, em muitos casos, podem levar à melhora da acuidade visual.

Oclusões arteriais retinianas

É a cessação de fluxo para a artéria central da retina e seus ramos com consequente isquemia dos dois terços internos da retina que são supridos por essa artéria; o terço externo é suprido pela circulação coroideana. O ponto mais comum de obstrução é a lâmina cribrosa.

Em alguns casos é possível identificar um êmbolo (20%), mas o mais comum é que se desenvolva uma placa de material ateromatoso subepitelial que estreita o lúmen da artéria central da retina e acaba por obstruí-la.

Oclusão da artéria central da retina

Epidemiologia

É uma doença rara que ocorre principalmente entre a quinta e sexta décadas de vida. O envolvimento bilateral é extremamente infrequente (1 a 2%), mas quando ocorre sugere fortemente doença valvular cardíaca, arterite de células gigantes ou outras doenças vasculares inflamatórias.

A hipertensão arterial sistêmica está associada a 66% dos pacientes, o diabete melito a 25% e aproximadamente 25% apresentam doença valvular cardíaca. Estenose da carótida ipsilateral ou placas estão presentes em 45% e aproximadamente metade dos pacientes apresenta estenose bilateral de 60% ou mais.

Émbolos retinianos estão associados à taxa de mortalidade de 56% em 9 anos, se comparado aos 27% dos pacientes-controle para a idade. As alterações oculares e sistêmicas relacionadas à obstrução arterial estão listadas no Quadro 1. Em pacientes com menos de 40 anos, cefaleia, coagulopatias, trauma, doenças cardíacas, anemia falciforme, enovelamento arterial pré-papilar são causas mais comuns do que doenças carotídeas. Em pacientes com mais de 40 anos, a aterosclerose da artéria carótida é a causa mais comum.

A sobrevida de 5,5 anos em pacientes com OACR é baixa se comparada a indivíduos-controle para a idade, que têm sobrevida de 15,4 anos. A associação com doenças sistêmicas é encontrada em 90% dos pacientes.

Quadro clínico

Perda súbita, indolor e unilateral da visão. A baixa visual é grave, entre conta-dedos e percepção de luz, e pode ser precedida de episódios de amurose fugaz. Cerca de 5% dos pacientes não percebem a luz e na maioria destes há o comprometimento da circulação da coroide posterior. Alguns segundos após a obstrução, instala-se defeito pupilar aferente e logo a seguir a oftalmoscopia revela edema de retina com mácula em cereja e um estreitamento e arteriolar difuso com irregularidade na coluna sanguínea. Com o tempo, o edema retiniano desaparece, a papila torna-se pálida e as arteríolas e veias permanecem estreitadas.

Diagnóstico

O diagnóstico é baseado no exame clínico e pode ser confirmado pela angiofluoresceinografia que revela retardo no enchimento da artéria central da retina e dos ramos, bem como a segmentação do fluxo. Com o tempo, o fluxo é restabelecido e o exame volta a ter aspecto normal

Outros exames complementares:

- Eletrorretinograma (ERG): mostra onda-b reduzida por comprometimento da circulação interna da retina.
- Campo visual: defeitos profundos, com grande escotoma central e ocasionalmente uma ilha de visão periférica temporal.
- Tomografia de coerência óptica (OCT): pode revelar edema e atrofia retiniana secundários à isquemia.

Conduta

A avaliação inicial de pacientes com OACR deve considerar a investigação das medicações em uso, como anticoncepcionais e drogas endovenosas, e a avaliação médica sistêmica, incluindo pressão arterial, hemograma, coagulograma completo e VHS. Para pacientes com êmbolo visível, Doppler de carótida negativo e ecocardiograma transtorácico normal, sugere-se o ecocardiograma transesofágico. Em pacientes idosos, é importante afastar arterite de células gigantes com hemossedimentação por Westergren e proteína C reativa.

Caso a avaliação inicial esteja normal, as investigações devem ser direcionadas a coagulopatias, doenças vasculares do colágeno e hemoglobinopatias.

Nos pacientes jovens, a conduta deve ser mais agressiva com cuidadoso exame físico, busca de êmbolos e se não forem encontradas causa sistêmicas óbvias, deve-se investigar anormalidades hemotológicas, a mais comum é a deficiência de proteína S.

Tratamento

É insatisfatório.

Estudos em animais mostram que uma oclusão com duração maior do que 240 minutos produz danos permanentes para a retina, por isso o tratamento deve ser instituído o mais precocemente possível. Entretanto, nenhum método muda efetivamente o curso natural da doença. O objetivo é restabelecer o fluxo sanguíneo retiniano pelo deslocamento do êmbolo para o leito vascular distal.

A redução da pressão intraocular é o principal método de tratamento, por melhorar a perfusão e facilitar o deslocamento do êmbolo. Pode ser obtida pela paracentese da câmara anterior, acetazolamida ou medicação tópica para glaucoma.

A massagem do globo ocular com compressões e descompressões tem por objetivo dilatar a rede arterial e melhorar o fluxo. Também a respiração de uma mistura de 95% de oxigênio e 5% de dióxido de carbono produz vasodilatação. Muitos tratamentos heroicos já foram propostos sem resultados eficientes. Complicações: a neovascularização é a mais grave, embora pouco frequente. A neovascularização de disco ocorre em 1,8% dos olhos, a novascularização de íris em 16,6% e o glaucoma neovascular em 16%.

Oclusão de ramo da artéria central da retina

Corresponde a pouco mais de um terço do total de oclusões arteriais retinianas. A obstrução geralmente ocorre numa bifurcação, em cerca de 63% dos casos um êmbolo é o agente da obstrução e o ramo mais comumente acometido é o temporal superior. O paciente refere perda súbita de visão, se o ramo obstruído envolver a mácula, mas na maioria dos casos, a acuidade visual é de 20/40 ou melhor. Se a mácula é preservada, o paciente pode referir apenas um defeito de campo visual. O quadro oftalmoscópico é de edema retiniano na área suprida pela artéria e na angiofluoresceinografia, os achados são os mesmos da oclusão de artéria central da retina, restritos ao ramo comprometido.

As doenças associadas devem ser investigadas, mas não está indicado nenhum tratamento e o prognóstico visual é bom.

Quadro 1. Condições associadas à obstrução retiniana arterial Sistémicas A. Condições associadas à formação de émbolos Hipertensão arterial sistêmica Doença arterial carotídea Doença cardíaca valvular Infarto do miocárdio (trombo mural) Tumores B. Coagulopatias Anormalidades de plaquetas e de fatores Gravidez Contraceptivos orais Anemia falciforme Homocistinúria Outras C. Outras Arterioscierose Hipertensão arterial sistêmica Diabete melito Enxagueca Arterite de células gigantes (temporal) Ocular e periocular Trauma contuso Glaucoma Drusa de papila Neurite óptica

Oclusões venosas da retina

As oclusões venosas da retina podem ser classificadas de forma geral em oclusão da veia central da retina e oclusão de um dos ramos. As oclusões de ramo são mais comuns entre as duas apresentações, correspondendo a aproximadamente 80% das oclusões venosas.

Oclusão da veia central da retina

A oclusão de veia central da retina (OVCR) é uma importante condição que leva à perda visual significativa na população idosa, com taxas de prevalência que variam de 0,1 a 0,5%. Apesar de poder ocorrer em pacientes mais jovens, 90% dos casos ocorre em indivíduos com mais de 50 anos.

Estudos histológicos sugerem que a OVCR é causada pelo estrangulamento ou constrição da veia central da retina ao nível da lâmina cribosa ou posterior a ela, em distâncias variáveis. As principais condições sistêmicas associadas, relatadas no Eye Disease Case-Control Study, incluem: hipertensão arterial sistêmica, diabete melito e glaucoma de ângulo aberto.

Sabe-se, no entanto, que outros fatores de risco podem contribuir para a fisiopatologia da doença: dislipidemia, insuficiência carotídea, alterações hematológicas (síndrome de hiperviscosidade, deficiência de proteínas C e S, hiper-homocisteinemia, fator V Leiden etc.), vasculites, doenças oculares (drusas de papila, neuropatia óptica isquêmica, aumento da pressão intraorbitária) e uso de medicações como contraceptivos orais, diuréticos e corticosteroides. Há, porém, fatores que diminuem o risco de oclusão venosa (Quadro 2).

Aumento de risco	Diminuição de risco
Hipertensão arterial sistêmica	Aumento da atividade física
Diabete melito	
Aumento da hemossedimentação dos eritrócitos (apenas para mulheres)	Aumento do consume de álcool
História de glaucoma	Hormônios exógenos (somente para mulheres)

Quadro clínico e diagnóstico

O quadro clínico é variável de acordo com a forma que se apresenta. A OVCR é classificada em formas não isquêmica e isquêmica. A OVCR não isquêmica é caracterizada por boa acuidade visual, defeito pupilar aferente leve ou ausente e discretas alterações de campo visual. A fundoscopia mostra discreta dilatação e tortuosidade de todos os ramos da veia central da retina, bem como hemorragias em chama-de-vela em todos os quadrantes da retina (Figura 3). Edema macular com diminuição da

acuidade visual e edema de disco óptico leve podem ou não estar presentes. A angiofluoresceinografia geralmente demonstra aumento do tempo de enchimento venoso, permeabilidade capilar alterada, mas áreas mínimas de exclusão da perfusão capilar (Figura 4). Neovascularização do segmento anterior é rara na OVCR leve.

A OVCR isquêmica é geralmente associada à baixa visão, defeito pupilar aferente e escotoma central. Dilatação venosa acentuada está presente à fundoscopia, associada a hemorragias nos quatro quadrantes, edema de retina e manchas algodonosas. A angiofluoresceinografia mostra exclusão capilar generalizada, bem como circulação intrarretiniana prolongada. O prognóstico visual é geralmente pobre na OVCR isquêmica, com apenas aproximadamente 10% dos olhos atingindo visão melhor do que 20/400. Além disso, a incidência de neovascularização de íris é elevada (45 a 80% das OVCR isquêmicas), ocorrendo, em média, 3 a 5 meses após o início dos sintomas (glaucoma dos 100 dias). O glaucoma neovascular atinge 45 a 60% das formas isquêmicas. A neovascular atinge 45 a 60% das formas isquêmicas. A neovascu-

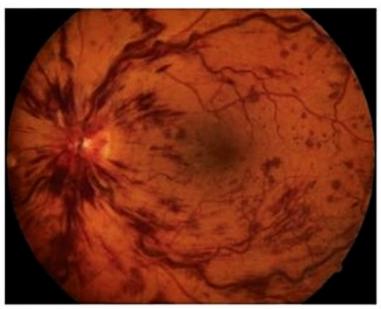


Figura 3.

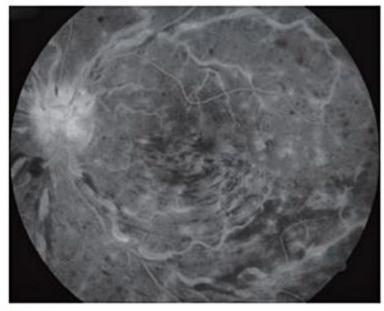


Figura 4.

larização de retina é mais tardia e pode se complicar com hemorragia vítrea, descolamento de retina tracional ou exsudativo.

Existe ainda uma forma intermediária, chamada forma indeterminada, em que as hemorragias impedem a avaliação da perfusão, mas acima de 80% destes olhos progridem para a forma grave isquêmica.

A tomografia de coerência óptica é um importante exame complementar que diagnostica e quantifica o edema macular e auxilia na avaliação da integridade da camada de fotorreceptores que tem importância prognóstica. Além disso, é o exame complementar mais usado na avaliação de resposta ao tratamento.

Conduta

As principais causas de morbidade visual e complicações da OVCR são edema macular (EM), hemorragia vítrea (HV), neovascularização (NV) e glaucoma neovascular (GNV). Durante as últimas décadas, uma série de novos tratamentos para a OVCR tem sido introduzida, mas é importante ressaltar que o controle adequado das comorbidades sistêmicas associadas e a interrupção do tabagismo são igualmente essenciais. Se o screening para as doenças sistêmicas, que compõem os fatores de risco mais comuns for negativo, é recomendada a pesquisa de trombofilias, principalmente em pacientes jovens, com OVCR bilateral ou antecedente pessoal ou familiar de trombose.

O tratamento da OVCR se divide em tratamento da neovascularização e do edema de mácula.

O tratamento da neovascularização de segmento anterior ou posterior é a panfotocoagulação, podendo estar associada a antiangiogênicos intravítreos como adjuvantes.

O tratamento do edema macular na OVCR inclui injeções intravítreas de drogas com atividade antiangiogênica ou corticosteroides

As complicações como hemorragia vítrea e descolamento de retina tracional podem ser tratadas com a cirurgia de vitrectomia posterior via pars plana.

Oclusão de ramo da veia central da retina

A oclusão de ramo de veia central da retina (ORV-CR) é definida como uma obstrução focal de uma veia retiniana, geralmente em um cruzamento arteriovenoso, sendo o ramo temporal superior o mais frequentemente acometido.

A ORVCR é a segunda causa mais frequente de doença vascular retiniana, e a retinopatia diabética a primeira. Na literatura, a prevalência varia entre 0,3 a 1,1%. O quadro clínico é geralmente baixa súbita de visão, indolor (pode haver defeitos de campo, metamorfopsia), em pacientes de ambos os sexos, é mais frequente entre 60 e 70 anos de idade.

The Eye Disease Case Control Study apontou como fatores de risco para ORVCR: hipertensão arterial sistêmica, doença cardiovascular, índice de massa corpórea

(IMC) aumentado após os 20 anos de idade e história de glaucoma.

Os achados de fundo de olho e à angiofluoresceinografia são os mesmos encontrados na oclusão de veia central da retina, mas restritos ao setor acometido pela oclusão (Figuras 5 e 6).

O prognóstico é razoavelmente bom: 50 a 60% dos pacientes com qualquer tipo de ORVCR apresentam visão 20/40 ou melhor após 1 ano de seguimento. É importante lembrar que o local do ramo acometido, o tamanho da veia ocluída e o grau de isquemia capilar são os principais fatores prognósticos.

Na história natural da doença, pode haver edema macular crônico que é a causa mais comum de acuidade visual baixa persistente, complicações relacionadas à neovascularização (como glaucoma neovascular e hemorragia vítrea) e envolvimento do olho contralateral.

Fotocoagulação com laser de argônio, medicações intravítreas como triancinolona e antiangiogênicos e vitrectomia são opções terapêuticas.

Descolamento de retina

O descolamento de retina (DR) caracteriza-se pela separação entre as camadas de retina neurossensorial e o epitélio pigmentado da retina. O DR pode ser dividido em regmatogênico, exsudativo e/ou tracional. Os descolamentos muitas vezes podem ser classificados como mistos, quando mais de um desses componentes caracterizam o processo.

O descolamento regmatogênico ocorre secundariamente à rotura da camada neurossensorial da retina. O tracional ocorre pela contração de tecido fibrovascular epirretiniano originário de processos isquêmicos, inflamatórios e/ou traumáticos. Já o exsudativo é decorrente de processo inflamatório ou tumoral, sem buracos retinianos ou componentes tracionais.

Figura 5.

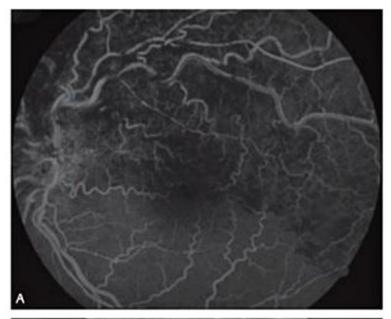
Epidemiologia

Os descolamentos regmatogênicos são o tipo mais comum de descolamento de retina. Estão associados, em 15% dos casos, a roturas provenientes do descolamento agudo do vítreo. Em mais de 50%, são encontradas mais de uma rotura retiniana.

Apesar de não existirem estudos controlados para o desenvolvimento de condutas terapêuticas, algumas das alterações e condições predisponentes ao desenvolvimento do descolamento regmatogênico foram relacionadas no Quadro 3.

O descolamento agudo do vítreo é considerado a causa mais comum de hemorragia vítrea espontânea em pacientes não diabéticos, a incidência de buracos retinianos associados a esse quadro atinge aproximadamente 70%.

Os descolamentos tracionais são mais comumente encontrados em pacientes com quadros de retinopatia diabética proliferativa, enquanto os descolamentos exsudativos estão mais associados a tumores e a uveítes posteriores autoimunes.



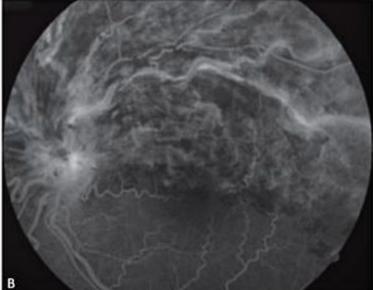


Figura 6.

Quadro 3. Principais fatores de risco para o desenvolvimento de descolamento de retina regmatogênico		
Degeneração em treliça (lattice)	Um terço de todos os DR	
Alta miopia	42% de todos os descolamentos regmatogênicos	
Pseudofacia	0,9 a 1% de risco para DR	
Trauma	50% dos DR após 8 meses do trauma	
Olho contralateral	10% dos DR também no olho contralateral	
Glaucoma pigmentar	Miopia e lattice associados	
Síndrome de Marfan	Miopia e lattice associados	

Fisiopatologia

Sindrome de Stickler

Fonte: Regillo e Benson², 19992.

O descolamento regmatogênico caracteriza-se pela passagem de fluido da cavidade vítrea através de um buraco retiniano, separando a retina neurossensorial do epitélio pigmentado da retina.

DR em pacientes jovens

Já o exsudativo caracteriza-se pela quebra da barreira hematorretiniana e acúmulo de fluido no espaço subretiniano. O descolamento tracional caracteriza-se pela progressiva contração de tecidos epirretinianos. A formação desses tecidos pode ocorrer em razão da isquemia tecidual e consequente proliferação neovascular ou por causa da formação de vitreorretinopatia proliferativa (PVR), caracterizada pela migração para a interface vitreorretiniana de células do epitélio pigmentado da retina, que assumem características contráteis, em casos de descolamento regmatogênico prévio.

Quadro clínico

Os descolamentos de retina regmatogênicos estão comumente associados ao descolamento de vítreo posterior. Dessa forma, a separação do vítreo pode levar à tração do tecido retiniano e consequente rotura desse tecido. Como o tecido retiniano é formado de células neurais, essa separação pode ser acompanhada do sintoma de flashes. Após o descolamento do vítreo, originam-se condensações na cavidade vítrea, denominadas floater. Contudo, os pacientes comumente queixam-se de enxergar essas condensações, denominadas propedeuticamente de moscas volantes. A hipotonia e os pigmentos vítreos, denominados tobacco dust, estão diretamente relacionados à origem de roturas ou descolamentos regmatogênicos. Os quadros de descolamento de retina podem apresentar turvação vítrea decorrente de hemorragias ou de células vítreas inflamatórias.

Os descolamentos tracionais em geral levam à diminuição da visão de maneira mais lenta, não tão facilmente perceptível, porque em geral a visão já é diminuída pela doença primária do olho. Os descolamentos exsudativos podem se apresentar de maneira aguda, com sinais e sintomas da doença que levou ao aparecimento. A diferenciação muitas vezes é feita apenas pelo oftalmologista.

Diagnóstico/exames complementares

O diagnóstico geralmente é essencialmente clínico, exceto nos casos de turvação vítrea.

O descolamento bolhoso pode estar associado tanto aos descolamentos exsudativos quanto aos regmatogênicos. A rotura na retina neurossensorial, que caracteriza o descolamento regmatogênico, deve ser exaustivamente estudada por mapeamento da retina.

Os descolamentos exclusivamente tracionais geralmente apresentam a retina armada e retificada. Quando associado a descolamentos regmatogênicos, o quadro pode ser variado, com bolsões de líquido sub-retiniano associados a proliferações teciduais epirretinianas.

Nos quadros de turvação vítrea, a ultrassonografia ocular auxiliará na detecção de hemorragias vítreas, descolamentos de retina, focos de tração vitreoretinianos, corpos estranhos intraoculares e até tumores de coroide.

Em casos de trauma, a radiografia simples pode auxiliar no diagnóstico de corpo estranho intraocular. A tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética podem auxiliar nos casos de trauma e também no diagnóstico de tumores.

Tratamento

Roturas ou degenerações vitreorretinianas, sem descolamento de retina, devem ser avaliadas individualmente. Podem ser observadas ou tratadas com fotocoagulação retiniana e/ou crioterapia aplicadas ao seu redor.

O descolamento regmatogênico pode ser tratado cirurgicamente com a utilização de implantes ou explantes para introflexão escleral e/ou vitrectomia posterior via pars plana (VPVPP). A cirurgia tem como objetivo a remoção do líquido localizado abaixo da retina neurossensorial, o reposicionamento retiniano e o tamponamento da(s) rotura(s) retiniana(s).

Os descolamentos de retina exsudativos se resolvem com o tratamento da patologia inflamatória ou tumoral. Inicialmente o tratamento pode ser tópico e clínico sistêmico. A opção por intervenção cirúrgica ocorre principalmente nos casos de turvação vítrea associada.

Os descolamentos exclusivamente tracionais são tratados cirurgicamente quando acometem a região macular. Se associados a descolamento regmatogênico são tratados por VPVPP e/ou introflexão escleral.

Referências bibliográficas

- Brown CG. Central retinal vein obstruction: diagnosis and management. In: Reinecke RD, editor. Ophthalmology annual. Norwalk: Appleton-Century-Crofts; 1985. pp.65-97.
- Regillo CD, Benson WE. Rhegmatogenous retinal detachment: diagnosis and management. In: Spaide R, editor. Disease of the retina and vitreous. Philadelphia: Saunders; 1999. pp.311-32.

Pálpebras e Vias Lacrimais

Suzana Matayoshi Ivana Cardoso Pereira Lísia Aoki Patrícia Lunardelli Juliana Grilo Teles

SUMÁRIO

Introdução, 23

Pálpebras, 23

Afecções congênitas, 23

Afecções adquiridas das pálpebras, 24

Vias lacrimais, 27

Anatomia, 27

Obstrução do ducto nasolacrimal, 27

Trauma de vias lacrimais, 29

Considerações finais, 29

Referências bibliográficas, 29

Introdução

Este capítulo tem como objetivo apresentar ao médico generalista as principais alterações possíveis de ocorrer nas pálpebras e vias lacrimais, bem como as condutas preconizadas na Disciplina de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Pálpebras

As pálpebras são elementos importantes na proteção do globo ocular e as características estruturais permitem uma mobilidade ímpar no organismo. Anatomicamente, são compostas por pele, subcutâneo escasso, músculos retratores, protractores, septo orbitário, tarso e conjuntiva. Os cílios e supercílios são estruturas que auxiliam a proteção do globo¹.

As afecções palpebrais podem ser classificadas em dois grandes grupos: congênitas e adquiridas.

Afecções congênitas

Ptose palpebral

É a principal afecção congênita da pálpebra. Fora o aspecto cosmético, a ptose palpebral se torna um problema funcional quando atinge a área pupilar. Pode tornar-se causa de ambliopia, para evitá-la, há a necessidade de

cirurgia corretiva precoce (Figura 1). Quando não houver comprometimento de área pupilar, prefere-se aguardar a cirurgia até cerca de 3 a 4 anos². Ocorre por alteração no músculo levantador da pálpebra superior (MLPS) ou em sua inervação. São mais frequentes os casos unilaterais. O tratamento cirúrgico consiste em melhorar a abertura da fenda palpebral pelo encurtamento horizontal do tendão do MLPS ou da utilização do músculo frontal.

Coloboma

Geralmente afeta a pálpebra superior. Pode apresentar-se como uma pequena falha até a ausência de todo comprimento palpebral (Figura 2). Quando ocorre na pálpebra inferior, pode estar associado com fenda palatina e malformações de vias lacrimais.

O tratamento depende do tamanho e da localização do coloboma, bem como da sintomatologia do paciente. Existe urgência quando houver exposição corneana e risco de úlcera e perfuração. O tratamento é cirúrgico envolvendo utilização de retalhos e enxertos.

Hemangioma

O hemangioma capilar é o tipo mais comum na criança. Pode variar entre uma marca mínima a grandes massas pedunculadas. Caracteriza-se histologicamente por



Figura 1. Ptose palpebral esquerda com obstrução do eixo visual gerando ambliopia.

Figura 2. Coloboma de pálpebra superior de olho direito. Notar que a pálpebra superior contralateral também apresenta um defeito menor.

capilares proliferados, consistindo de células endoteliais e pericitos. As células endoteliais, mais do que os vasos em si, formam a massa tumoral. O tumor pode ser pequeno ou invisível ao nascimento, começando a crescer rapidamente nos primeiros 6 meses de vida. Pode levar à ambliopia por deprivação e por astigmatismo acentuado. Entre 6 e 12 meses de idade, o crescimento diminui e há involução gradual. A maioria das lesões desaparece ao redor de 7 anos de idade em 80% dos casos³.

Quando há ameaça ao comprometimento visual, o tratamento torna-se extremamente necessário (Figura 3). Atualmente, a primeira escolha é o propranolol oral, que tem-se mostrado eficaz e com poucos efeitos colaterais⁴. Outros tratamentos utilizados são: injeção de corticosteroide intralesional, corticosteroide sistêmico (nos casos graves), crioterapia, interferon, radioterapia, laser de CO₂ e por fim a cirurgia.





Figura 3. (A) Hemangioma antes do tratamento; (B) após tratamento com propranolol oral (foto: cortesia da Dra. Maria Antonieta Ginguerra Nascimento).

O nevus flammeus (mancha em vinho do porto) ocorre na síndrome de Sturge Weber. Não se comporta como os hemangiomas descritos. Representa mais uma telangiectasia do que propriamente um angioma (capilares dilatados sem proliferação endotelial).

Afecções adquiridas das pálpebras

Inflamações palpebrais Hordéolo

É uma infecção estafilocócica comum das glândulas palpebrais, caracterizada por uma área intensamente dolorida e edemaciada. Quando externo é conhecido como terçol: menor, superficial e acometendo as glândulas de Zeis e Moll. O hordéolo interno é maior e ocorre com a infecção das glândulas de Meibomius, pode inclusive complicar com uma celulite da pálpebra toda. O tratamento é feito com compressas quentes, várias vezes ao dia, seguidas de aplicação de pomadas ou colírios antibióticos (sulfacetamida, gentamicina, cloranfenicol). Quando houver flutuação, pode ser puncionado, drenando o material purulento.

Calázio

É uma inflamação granulomatosa estéril das glândulas de Meibomius. No início pode ser confundido com hordéolo. Pode demorar meses para ser reabsorvido. Na eversão da pálpebra, a conjuntiva subjacente encontra-se hiperemiada, elevada e muitas vezes com granuloma piogênico. O tratamento inicial consiste em compressas quentes e massagem local. Caso não haja melhora, pode--se realizar a exérese e curetagem do calázio. Calázios recorrentes podem ser indício de carcinoma sebáceo, portanto, em recorrências de calázio deve-se pedir exame anatomopatológico do tecido para afastar malignidade.

Blefarite

É uma inflamação da borda palpebral. Há dois tipos principais: estafilocócica e seborreica. Os principais sintomas são: irritação, ardor e prurido nas bordas da pálpebra. São notadas "escamas" nos cílios e na borda palpebral. Podem complicar com conjuntivite e ceratite superficial. O tratamento consiste basicamente na limpeza local da borda palpebral com xampu neutro, além do couro cabeludo e supercílios. As caspas devem ser removidas da borda palpebral diariamente com cotonete umedecido com água. A blefarite estafilocócica deve ser tratada com pomada antibiótica associada a corticosteroide para diminuir a inflamação local. Há quem recomende o uso de tetraciclina oral, durante 30 a 40 dias, para altera as propriedades graxas da secreção glandular, diminuindo assim as condições para a infecção local.

Celulite palpebral

Em crianças, é comumente relacionada com trauma ou infecção cutânea. No adulto, fora as mesmas causas, pode ser secundário a um hordéolo interno ou infecção local. O paciente apresenta edema, dor e vermelhidão na pálpebra, com dificuldade de abertura da fenda palpebral. São ocasionados por Streptococcus e Estafilococos⁵. Nas crianças, pode ser causada por Haemophilus influenzae. Deve ser diferenciada da celulite orbitária, que clinicamente é mais grave e se caracteriza por proptose, restrição da motilidade ocular, dor e febre. A tomografia de órbita pode ser útil no diagnóstico. Antibioticoterapia é indicada, em crianças principalmente pode haver necessidade de internação hospitalar para terapêutica endovenosa.

Quando há flutuação se indica drenagem cirúrgica.

Edema palpebral alérgico

Pode ocorrer principalmente sob três formas6:

- Urticária (edema angioneurórico). Reação associada com altos títulos de IgE, mediada pela liberação de histamina. Caracteriza-se por edema palpebral uni ou bilateral, quemose conjuntival e prurido intenso. Tem como causas: alimentos (peixe, crustáceos, chocolate), picada de insetos, pólen etc. O desaparecimento é rápido. O tratamento consiste basicamente no uso de anti-histamínicos orais e observação clínica.
- 2. Dermatite de contato. É decorrente de fenômeno de hipersensibilidade tardia. Caracteriza-se por prurido e sinais inflamatórios. Surge com uso de cosméticos, soluções para lente de contato, colírios (atropina, sulfa) e pomadas. O tratamento é a suspensão do agente causal.
- 3. Síndrome de Stevens-Johnson. Doença que acomete pele e mucosas, caracterizada por erupções bolhosas, eritematosas que aparecem abruptamente. Associa-se à conjuntivite pseudomembranosa. Pode complicar com triquíase, entrópio, simbléfaro, olho seco e opacificação da córnea. É desencadeada por herpes, antibióticos, anticonvulsivantes e analgésicos. O tratamento é de suporte, além de se evitar infecções secundárias.

Edema palpebral de origem sistêmica

Etiologia renal. Edema matutino, que diminui com decúbito alto. Relacionado com acúmulo de líquido no organismo. O edema é frio, sem sinais inflamatórios.

Etiologia tireoidiana. Na doença de Graves pode haver edema palpebral por acúmulo de líquidos associado à deposição de mucopolissacarídeos na órbita. No hipotireoidismo, também pode ocorrer mixedema palpebral bilateral, sem sinais flogísticos e que não se altera muito com o decúbito.

Alterações da borda palpebral Ectrópio e entrópio

O primeiro refere-se à eversão da borda palpebral, enquanto o entrópio é a inversão da borda. Existem várias causas, atualmente são mais frequentemente associadas à flacidez dos tecidos palpebrais na senilidade (Figura 4). A correção é cirúrgica.

Triquíase

A triquíase se refere ao mal posicionamento dos cílios, que crescem em direção ao globo. Deve ser diferenciado do entrópio, apesar das consequências para o olho



Figura 4. Ectrópio palpebral inferior.

são as mesmas, ou seja ceratite e úlcera de córnea. Ocorre no tracoma, queimaduras palpebrais, síndrome de Stevens-Johnson e penfigoide ocular. Quando em pequeno número pode ser resolvido com epilação mecânica ou eletrocautrização de cílios. A cirurgia pode ser necessária nos casos com número de cílios alterados for maior do que 10.

Simbléfaro

É uma adesão entre as superfícies conjuntivais bulbar e tarsal. Pode ser causada por inflamação (tracoma, penfigoide ocular, síndrome de Stevens-Johnson e conjuntivite crônica), trauma, queimaduras ou cirurgias oculares. O tratamento é cirúrgico.

Ptose

Conforme visto a ptose ou blefaroptose assim ocorre quando a pálpebra superior se encontra em posição mais baixa que a habitual. Pode ser de etiologia congênita ou adquirida.

- Prose congênita: resulta geralmente de uma falha no desenvolvimento do músculo levantador da pálpebra, isolado ou associado a anomalias do músculo reto superior.
- Ptose adquirida: pode ser dividida em quatro categorias principais⁷: (a) mecânica: causado por tumores, edema palpebral crônico; (b) miogênica: miastenia, distrofia muscular; (c) aponeurótica: desinserção do tendão do MLPS; (d) neurogênica: alterações no III par craniano (nervo oculomotor).

A ptose pode ser uni ou bilateral, parcial ou completa. Nessa última circunstância, a pupila é completamente coberta pela pálpebra e a visão só é possível olhando para cima e com o uso do músculo frontal. Se a pupila estiver completamente ocluída pode ocorrer a ambliopia quando a afecção se instala na primeira infância.

O paciente muitas vezes assume um olhar com o mento elevado, aparentando sono.

A ptose na miastenia gravis é gradativa no princípio, caracteristicamente vespertina e relacionado à fadiga. O paciente pode apresentar diplopia também. O teste do gelo é um procedimento diagnóstico simples, que consiste em resfriar a pele palpebral com gelo por 10 minutos. A melhora da ptose indica teste positivo e sugestivo de miastenia. É mais fácil de ser realizado do que a injeção

de edrofônio (Tensilon) que neutraliza a ptose temporariamente. Algumas vezes a ptose pode não ser verdadeira, daí o termo pseudoptose: dermatocálaze, hipotropia, atrofia do globo ou uso de prótese ocular etc.

O tratamento deve ser instituído e dependerá da etiologia da ptose⁷. A maioria dos casos tem correção cirúrgica.

Retração palpebral

Ao contrário da ptose, há aumento vertical da fenda palpebral. A exposição da córnea pode levar à ceratopatia. A causa mais frequente é a orbitopatia de Graves. A etiologia da retração palpebral no Graves não está esclarecida totalmente. Sabe-se que a inflamação e a contração secundária do M. de Muller contribuem significativamente. A retração palpebral pode ocorrer ainda em queimaduras de pele ou pode ser iatrogênica devido a excessos de ressecção de pele e orbicular em blefaroplastias e nas correções de ptose.

O tratamento deve ser direcionado para cada causa⁸. Na doença de Graves o uso de colírio de guanetidina a 5% pode temporariamente diminuir a retração da pálpebra, entretanto este colírio não tem sido encontrado atualmente no mercado nacional. A aplicação de toxina botulínica na pálpebra superior é a alternativa de tratamento⁹.

A cirurgia visa a retroceder o tendão do MLPS ou desinserir e ressecar o M. de Muller. Nas retrações pós-blefaroplastias, deve-se fazer enxertia de pele. Nas hipercorreções de ptose, também pode haver necessidade de reintervenção cirúrgica para diminuir a fenda palpebral.

Lagoftalmo

É a inabilidade das pálpebras em cobrir a fenda palpebral na tentativa de fechar os olhos. Trata-se de urgência pois pode provocar úlcera de córnea e perda de visão.

Pode ocorrer em várias condições: exoftalmo endócrino, paralisia do orbicular (VII par), ectrópio, queimaduras de pele, iatrogenia cirúrgica (blefaroplastia). O tratamento também é cirúrgico.

Dermatocalaze

Refere-se à redundância de pele das pálpebras e geralmente está associado à protrusão da gordura orbitária. Embora seja mais comum em pacientes idosos, pode ocorrer na meia-idade, particularmente se houver predisposição familiar. Quando intenso pode provocar uma pseudoptose. A cirurgia tem como objetivo ressecar a pele excedente, além da gordura protruida.

Tumores palpebrais

Na avaliação clínica devem ser destacados os seguintes aspectos: (a) história da lesão: tempo de crescimento e características do crescimento, tendência a sangramento e formação de crostas, alterações de cor; (b) história anterior de tumor maligno de pele; (c) história de tratamentos prévios.

Exame oftalmológico-biomicroscópico: características de malignidade: borda palpebral irregular; distorção ou perda de cílios; destruição dos orifícios das glândulas de Meibomius. A palpação da lesão pode evidenciar fixação a planos profundos e/ou ósseos.

Tumores benignos de pálpebra

Felizmente são mais frequentes que os tumores malignos. O tratamento é direcionado para estabelecer o diagnóstico, melhorar a estética e a funcionalidade da pálpebra. As lesões mais frequentes são os *nevus*, as queratoses seborreicas, papilomas, lesões hiperqueratósicas e queratoses actínicas.

Xantelasma

Lesão que aparece como mancha amarela, rugosa na pele. É constituída de depósito lipídico em histiócitos da derme palpebral. É mais frequente no canto interno. Pode haver associação com aumento dos níveis de colesterol e triglicérides no sangue. O tratamento é indicado por razões estéticas e a remoção cirúrgica é simples, entretanto, as recorrências também são frequentes.

Hemangioma

Existem duas variantes: hemangioma cavernoso e hemangioma capilar (ver alterações congênitas). Os cavernosos são compostos por grandes canais venosos localizados no subcutâneo; apresentam coloração azulada e alteram-se em tamanho, conforme a distensão pelo sangue. Vários tipos de tratamento têm sido utilizados, inclusive excisão cirúrgica com laser, crioterapia e injeções de corticosteroides¹⁰.

Tumores malignos da pálpebra Carcinoma basocelular

É o tumor maligno mais frequente da pálpebra (90%) (Figura 5). O terço médio da pálpebra inferior é a área de localização mais comum, e o terço médio superior o mais incomum. Caracteriza-se por uma borda nodular ulcerada, perlácea com base endurecida e telangiectasias. Quando são próximos do canto interno, tendem a ser muito



Figura 5. Carcinoma basocelular de pálpebra inferior. Notar ulceração e perda de cílios.

infiltrativos. As erradicações incompletas são as grandes causas de recidivas¹¹. O tratamento é cirúrgico. A radioterapia deve ser evitada, pois piora as condições de cicatrização de futuras ressecções.

Carcinoma espinocelular (carcinoma epidermoide)

É 40 vezes menos comum que o basocelular, mas é a segunda neoplasia mais frequente nas pálpebras. Pode originar-se de queratose actínica e associar-se à exposição de ultravioleta¹². Ocorre mais frequentemente na junção mucocutânea da pálpebra, começando como um pequeno nódulo que vai erodindo até formar uma base endurecida, hiperemiada e com bordas rígidas. O tratamento mais eficaz é a exérese cirúrgica.

Carcinoma de células sebáceas

É uma neoplasia potencialmente fatal. Frequência maior em idosos e asiáticos. Tem origem multicêntrica e deriva das glândulas de Meibomius e Zeis. Muitas vezes apresentam-se simulando calázios de repetição e blefarites crônicas. A ressecção cirúrgica com margens amplas é mandatória. Pode haver necessidade de exenterar a órbita.

Blefaroespasmo essencial

É uma afecção bilateral das pálpebras, caracterizada por espasmos involuntários do músculo orbicular. Pode ocasionar cegueira funcional. A etiologia ainda não é conhecida, com provável origem central. Em relação ao tratamento, relaxantes musculares e ansiolíticos são úteis, já que muitos pacientes com blefaroespasmo têm um componente psicossomático. O tratamento clínico mais recente é a injeção de toxina botulínica no músculo orbicular causando paralisia temporária (2 a 3 meses)¹³. O procedimento cirúrgico considerado mais eficaz é a excisão do músculo orbicular associado à excisão do músculo prócerus e corrugador do supercílio.

Trauma palpebral

Muitas lacerações das pálpebras podem ser suturadas da mesma forma que as lacerações de pele, entretanto existem três tipos de ferimentos palpebrais que têm características próprias e devem ser diferenciadas na abordagem.

1. Envolvimento da borda palpebral. A sutura deve ser feita para evitar chanfraduras e outras irregularidades. Os planos a serem mantidos: tarso, junção mucocutânea, linha cinzenta e linha dos cílios. Os pontos devem ser separados; os fios utilizados são o catgut 6-0 e o polivicryl 6-0. Devem ser cortados a cerca de 5 mm e anodados sobre a pele para que não lesem a córnea. Se o reparo não for realizado nas primeiras 24 horas pode ocorrer edema que obriga o retardo da cirurgia em 48 a 72 horas. A ferida deve ser limpa e administrados antibióticos. O debridamento deve ser o mínimo necessário, principalmente se a pele não apresentar frouxidão. A vascularização palpebral permite boa cicatrização, mesmo fragmentos soltos de tecidos aparentemente desvitalizados podem ser reintegrados.

- 2. Envolvimento de septo orbitário e tendão do músculo levantador da pálpebra superior deve ser pesquisado em lacerações supratarsais. Quando o TMLPS está lesado ou desinserido, deve ser reposicionado para evitar a ptose no pós-operatório. Se o septo orbitário for inadvertidamente suturado a planos mais superficiais, pode resultar em retração palpebral.
- Envolvimento do canto interno e vias lacrimais: lacerações de canto interno frequentemente envolvem os canalículos, pois esta área é muito frágil, muitas vezes acometida em avulsões palpebrais.

Vias lacrimais

Qualquer ponto da via lacrimal pode ser acometido por doenças. Epífora (extravasamento da lágrima por alteração na drenagem lacrimal)* é o sinal mais comum e representa 3% das consultas clínicas em oftalmologia^{14,15}.

Anatomia

O sistema de drenagem lacrimal é composto por:

- Pontos lacrimais.
- Canalículos.
- Saco lacrimal.
- Ducto nasolacrimal (Figura 6).

Obstrução do ducto nasolacrimal

As obstruções do ducto nasolacrimal podem ser congênitas ou adquiridas.

As congênitas são causadas por uma imperfuração na porção terminal do ducto nasolacrimal, frequentemente próximo à válvula de Hasner, estrutura entre o ducto nasolacrimal e o meato inferior do nariz.

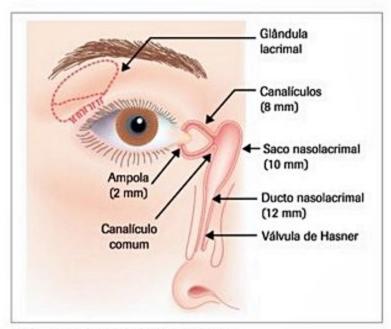


Figura 6. Anatomia das vias lacrimais.

Diferenciar do termo lacrimejamento, que significa aumento da produção lacrimal; irritação ocular por cílios, corpos estranhos etc.

Um estudo realizado no HCFMUSP com dados de 2002 a 2004 mostra ocorrência em igual frequência em ambos os sexos, assim como o observado na literatura 16,17. Não se observou também diferença entre raças no mesmo estudo.

As obstruções congênitas têm como quadro clínico epífora e secreção (Figura 7). Dacriocistites agudas podem ocorrer, mas não são frequentes (Figura 8)18.

Nos casos congênitos, deve-se sempre observar se não existe atresia dos pontos, como causa da obstrução. Outro diagnóstico diferencial importante, apesar de incomum, é o glaucoma congênito que tem como um dos principais sintomas a epífora.

O tratamento inicial envolve massagem sobre o saco lacrimal em direção ao nariz. Noventa e cinco por cento dos casos se resolvem somente com massagem em até 12 a 18 meses. Após este período considera-se necessária a



Figura 7. Criança com epífora e secreção bilaterais.



Figura 8. Criança com dacriocistite aguda.

sondagem das vias lacrimais para estabelecimento do fluxo lacrimal de drenagem. Até os 2 anos de vida a sondagem tem alta taxa de sucesso (90% com uma sondagem).

Caso não haja resolução da epífora com duas sondagens está indicada a intubação das vias lacrimais com tubo de silicone. Por último, se todas as medidas falharem opta-se pela dacriocistorrinostomia aos 3 a 4 anos¹⁹.

As obstruções adquiridas do ducto nasolacrimal são mais comuns em mulheres acima de 50 anos^{14,15}. No estudo das obstruções de vias lacrimais de 2002 a 2004 de doentes internados no HCFMUSP, as mulheres contaram 63% dos casos.

As obstruções adquiridas do ducto têm como principal causa a estenose idiopática 16,17. Novamente os sintomas são epífora e secreção. À sondagem da via lacrimal observa-se canalículos pérvios e durante a irrigação ocorre refluxo do soro e às vezes de secreção também. Pode haver agudização com sinais flogísticos na região do canto medial da pálpebra. A dacriocistografia é o principal exame subsidiário, que mostra o local da obstrução e a anatomia da via lacrimal (Figura 9)20.

Os microrganismos mais encontrados na dacriocistite são estafilococos, estreptococos e difteroides.

Deve ser tratada com antibióticos sistêmicos e drenagem em casos associados à formação de abscesso local. Compressas mornas associadas à massagem ajudam a saída da secreção e melhora do quadro. Os antibióticos variam de acordo com a idade e a gravidade dos casos.

Crianças: (a) casos leves: amoxicilina/clavulinato 20 a 40 mg/kg/dia, VO 8/8 horas; (b) casos moderados a graves: internação com cefuroxima 50 a 100 mg/kg/dia, EV, 8/8 horas.

Adultos: (a) casos leves: cefalexina 500 mg, VO, 6/6 horas; (b) caso agudo, febril: cefazolina 1 g, EV, 8/8 horas.

Após o tratamento clínico e nos casos crônicos de dacriocistite, a cirurgia se impõe – dacriocistorrinostomia,

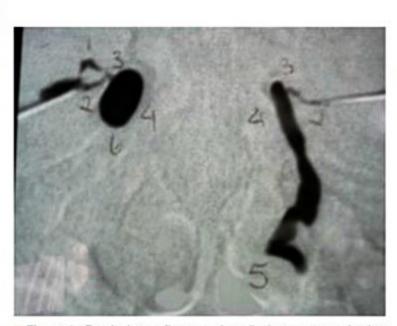


Figura 9. Dacriocistografia com subtração óssea mostrando obstrução de via lacrimal baixa à direita com dilatação de saco lacrimal e via lacrimal pérvia à esquerda.



Figura 10. Dacriocistite aguda: punção aliviadora mostra secreção purulenta.

procedimento no qual se cria um pertuito entre o saco lacrimal e o meato médio, e a drenagem lacrimal desviada²¹.

Canaliculite

O diagnóstico da canaliculite pode ser difícil, pois frequentemente é confundida com conjuntivite crônica. Além da epífora, apresenta olho vermelho e secreção. A aplicação de pressão sobre o canto interno provoca saída de secreção mucopurulenta ou concreções pelo ponto lacrimal (Figura 11).

A etiologia é infecciosa, geralmente bacteriana. Actinomyces israelii é o agente etiológico tipicamente associado a esta patologia.

A canaliculotomia cirúrgica é o tratamento indicado com remoção das concreções associada ao colírio de associação antibiótico + corticosteroide (ciprofloxacino + dexametasona, p. ex.).

Trauma de vias lacrimais

Os casos de obstrução pós-trauma são mais comuns no sexo masculino e constituíram 70% do total dos casos traumáticos internados no HCFMUSP de 2002 a 2004.





Figura 11. Canaliculite - saída de secreção à expressão.

Podem ser de dois tipos: casos de fraturas naso-orbitárias, etmoidais e maxilares que interrompem o ducto nasolacrimal e casos de laceração palpebral com ruptura dos canalículos lacrimais decorrentes de mordeduras de cães, socos, acidentes automobilísticos, entre outros (Figura 12).

Na primeira situação, a reconstrução da via lacrimal envolve a dacriocistorrinostomia com tubo de silicone. Na segunda, a intubação e a anastomose terminoterminal dos canalículos lesados resolvem o problema. A reconstrução canalicular deve ser realizada nos primeiros três dias de ocorrência do trauma, pois depois a taxa de sucesso é consideravelmente mais baixa²².



Figura 12. Trauma automobilístico com laceração palpebral e lesão canalicular.

Considerações finais

O funcionamento adequado das estruturas palpebrais e das vias lacrimais possibilita a manutenção dos mecanismos fisiológicos do aparelho visual, é importante, portanto, o diagnóstico e o tratamento das afecções nesta área.

Referências bibliográficas

- Matayoshi S. Anatomia cirúrgica da pálpebra. In: Matayoshi S, Forno EA, Moura EM, editors. Manual de Cirurgia Plástica Ocular. São Paulo: Roca, 2004.
- Matayoshi S. Ptose palpebral. In: Matayoshi S, Forno EA, Moura EM, editors. Manual de Cirurgia Plástica Ocular. São Paulo: Roca, 2004.
- Garzon MC, Lucky AW, Hawrot A, Frieden IJ. Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy. J Am Acad Dermatol. 2005;52(2):281-6.
- Cornish KS, Reddy AR. The use of propranolol in the management of periocular capillary haemangioma a systematic review. Eye. 2011;25(10):1277-83.
- Matayoshi S, Kikuta HS. Inflamação palpebral, orbitária e lacrimal. In: Takahashi WY, editor. Traumatismos e emergências oculares. São Paulo: Roca, 2003. pp.154-65.
- 6. Alvarez MS, Brancaccio RR. Periorbital dermatitis. Dermatology. 2006;17:43-4.
- Frueh BR. The mechanistic classification of ptosis. Ophthalmology. 1980;87:1019-21.
- Bartley GB. The differential diagnosis and classification of eyelid retraction. Ophthalmology. 1996;103:168-76.
- Costa PG, Saraiva FP, Pereira IC, Matayoshi S. Análise morfométrica da fenda palpebral de pacientes com retração palpebral na fase aguda da orbitopatia distireoidiana submetidos à injeção palpebral de toxina botulínica tipo A. Arq Bras Oftalmol. 2008;71(4):480-5.
- Sterker I, Grafe G. Periocular hemangiomas in childhood--functional and esthetic results. Strabismus. 2004;12(2):103-10.

- Mason E. Reconstrução palpebral. In: Soares EJC, Moura EM, Gonçalves, JOR, editors. Cirurgia Plástica Ocular. São Paulo: Rocca, 1997. pp.221-42.
- Limawararut V, Leibovitch I, Sullivan T, Selva D. Periocular squamous cell carcinoma. Clin Experiment Ophthalmol. 2007;35(2):174-85.
- Carvalho RMLS, Carvalho ALS, Matayoshi S, Moura EM. Tratamento do blefaroespasmo e distonias faciais correlatas com toxina botulínica: estudo de 16 casos. Arq Bras Oftalmol. 2003;66(1):13-6.
- Linberg JV, McCormick SA. Primary acquired nasolacrimal duct obstruction: a clinicopathologic report and biopsy technique. Ophthalmology. 1986;93:1055-63.
- Traquair HM. Chronic dacryocystitis: its causation and treatment. Arch Ophthalmol. 1941;26:165-180.
- 16. Aoki L, Garcia R, Broxado C, Mizawa A, Matayoshi S. Perfil epidemiológico dos pacientes com obstrução de via lacrimal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Pôster. Congresso de Prevenção à Cegueira e Reabilitação Visual, 4 a 7 de setembro de 2004, Riocentro - RJ.

- Schellini SA, Sakamoto RH, Silva MRB, Padovani CR. Alterações da via lacrimal em serviço de referência. Rev Bras Oftal. 2000;59(3):210-4.
- Linberg, Enfermedades de las vías lagrimales bajas. In: Weil B, Milder J, editors. Sistema lacrimal. Buenos Aires: Panamericana, 1990.
- Costa MN, Forno EA. Obstrução congênita de via lacrimal. In: Matayoshi S, Forno E, Moura EM, editors. Manual de Cirurgia Plástica Ocular. São Paulo: Roca, 2004. pp.239-46.
- Araf D. Propedéutica de vias lacrimais. In: Matayoshi S, Forno E, Moura EM, editors. Manual de Cirurgia Plástica Ocular. São Paulo: Roca, 2004.
- Costa MN. Dacriocistorrinostomia externa. In: Matayoshi S, Forno E, Moura EM, editors. Manual de Cirurgia Plástica Ocular. São Paulo: Roca, 2004. pp.255-62.
- Kikuta H. Lacerações Canaliculares. In: Matayoshi S, Forno E, Moura EM, editors. Manual de Cirurgia Plástica Ocular. São Paulo: Roca, 2004. pp.225-38.

Francisco Max Damico Viviane Mayumi Sakata Joyce Hisae Yamamoto Takiuti Carlos Eduardo Hirata

SUMÁRIO Introdução, 31 Uveltes não infecciosas, 32 Uvelte anterior, 32 Uveíte intermediária, 32 Esclerite, 33 Vasculite, 34 Uveîte difusa, 34 Síndrome mascarada, 37 Uveites infecciosas, 38 Microangiopatia retiniana relacionada ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), 38 Citomegalovírus, 38 Necrose aguda de retina, 38 Sifilis, 40 Tuberculose, 40 Toxoplasmose, 41 Toxocaríase, 41 Fungos, 41 Considerações finais, 42 Referências bibliográficas, 42

Introdução

O termo uveíte indica inflamação do trato uveal (túnica vascular), camada intermediária do bulbo ocular,
composta por íris, corpo ciliar e coroide. Na prática clínica, o termo refere-se à inflamação intraocular que se
estende para estruturas vizinhas como nervo óptico, retina e corpo vítreo. A incidência das uveítes varia de 14 a
28 casos por 100 mil indivíduos¹. As uveítes são importante causa de cegueira, sendo um dos principais diagnósticos em pacientes que frequentam instituições para
reabilitação visual². No pronto-socorro de Oftalmologia
do HCFMUSP, em São Paulo, uveítes são responsáveis
por 4% dos atendimentos³.

Há várias formas de classificação das uveítes, as quais facilitam o diagnóstico clínico, destacando-se as classificações de acordo com a faixa etária (Quadro 1), com a localização anatômica da inflamação (anterior, intermediária, posterior ou difusa) (Quadro 2) e com a etiologia (infecciosa ou não)^{1,4}. As uveítes estão frequentemente as-

sociadas a doenças sistêmicas e por isso são um grande elo entre oftalmologistas e outros especialistas. Essas doenças sistêmicas são discutidas em outros capítulos, por isso, neste capítulo se dá ênfase às informações que auxiliam no reconhecimento das uveítes mais comuns em nosso meio.

Faixa etária	Diagnósticos a serem considerados
0 a 16 anos	Artrite idiopática juvenil
	Toxoplasmose
	Toxocaríase
	Uvefte intermediária
	Sarcoidose
17 a 40 anos	Toxoplasmose
	Tuberculose
	Sifilis
	Doença de Behçet
	Doença de Vogt-Koyanagi-Harada
	Uveíte associada ao HLA-B27
	Uveíte intermediária
	Sarcoidose
Acima de 40 anos	Toxoplasmose
	Tuberculose
	Sifilis
	Doença de Behçet
	Doença de Vogt-Koyanagi-Harada
	Sarcoidose

Localização anatômica	Principais diagnósticos
Uvelte anterior	Artrite idiopática juvenil
	Uvefte associada ao HLA-B27

ocalização anatômica	Principals diagnósticos
Uveite anterior	Herpes
	Sifilis
	Sarcoidose
	Posner-Schlossman
	Idiopática
Uveite intermediária	Pars planitis
	Sarcoidose
	Tuberculose
	Sifilis
	Esclerose múltipla
Uvelte posterior	Toxoplasmose
	SIfilis
	Tuberculose
	Sarcoidose
	Toxocaríase
	Retinite por citomegalovírus
Welte difusa	Doença de Behçet
	Doença de Vogt-Koyanagi-Harada
	Sifilis
	Tuberculose
	Sarcoidose

Uveítes não infecciosas

Uveite anterior

O sítio primário da uveíte anterior é a câmara anterior com manifestação de irite, iridociclite ou ciclite anterior. Cerca de até 50% dos casos de uveíte anterior são idiopáticos; as doenças sistêmicas não infecciosas mais frequentemente associadas são as relacionadas a HLA--B27, artrite idiopática juvenil, sarcoidose e iridociclite heterocrômica de Fuchs^{1,4,5}. Entre as causas infecciosas deve-se ressaltar as etiologias herpética, luética e por micobactéria. Também pode estar associada a trauma ocular, acidental ou cirúrgico.

Os sintomas e sinais clínicos são hiperemia conjuntival perilimbar, dor e fotofobia com células na câmara anterior, precipitados ceráticos e sinéquias posteriores. A baixa da acuidade visual é geralmente leve. A pressão intraocular pode, em alguns casos, estar elevada. As uveítes anteriores podem ser recidivantes e, nos casos crônicos, observam-se complicações como catarata e glaucoma, responsáveis pela baixa da acuidade visual.

O tratamento da inflamação do segmento anterior consiste em corticoide tópico, cicloplégico/midriático e anti-hipertensivo, nos casos em que houver aumento da pressão intraocular. Dependendo da gravidade do caso, há necessidade de tratamento sistêmico com corticoide e/ou imunossupressor.

Artrite idiopática juvenil: artrite idiopática juvenil (AIJ) (nomenclatura pela International League of Associations for Rheumatology, 1997) é a doença sistêmica mais frequente em associação à uveíte anterior na infância e adolescência. O acometimento ocular ocorre principalmente nos subtipos oligoarticular, poliarticular com fator reumatoide negativo e na artrite relacionada à entesite. Nos dois primeiros subtipos prevalece a uveíte anterior bilateral, de início insidioso, crônica e não granulomatosa⁶. A inflamação ocular geralmente é discreta e assintomática, havendo necessidade de avaliação oftalmológica sistemática e regular para detecção da inflamação. As complicações oculares, como catarata (Figura 1), sinéquias posteriores, ceratopatia em faixa, como primeira manifestação da doença são comuns. A idade precoce (< 6 anos) no início do quadro sistêmico, a presença de anticorpo antinuclear, o subtipo oligoarticular e o sexo feminino são fatores de risco para o desenvolvimento da uveíte.

A uveíte relacionada ao subtipo com artrite e entesite manifesta-se principalmente em meninos com idade maior ou igual a 10 anos, sendo sintomática, aguda, com atividade de doença unilateral, com similaridades de apresentação com a uveíte anterior aguda do adulto (Figura 2) associado às espondiloartropatias.

O tratamento consiste no uso tópico de corticoide e midriático para evitar complicações estruturais importantes. Os casos refratários podem requerer uso de imunossupressor sistêmico (metotrexato, ciclosporina, entre outros). Deve-se evitar o uso prolongado de corticoide sistêmico pelos efeitos colaterais na fase de crescimento.

Uveíte intermediária

Uveíte intermediária é caracterizada por doença insidiosa e crônica, acometendo principalmente a base vítrea, retina periférica e corpo ciliar. As principais queixas são de moscas volantes num olho calmo. Embora a maioria das uveítes intermediárias seja idiopática, elas podem estar associadas a doenças sistêmicas (sarcoidose, esclerose múltipla, doença de Behçet) e infecções (tuberculose, sífilis e HTLV-I/II).



Figura 1. Sequela de uveíte anterior.

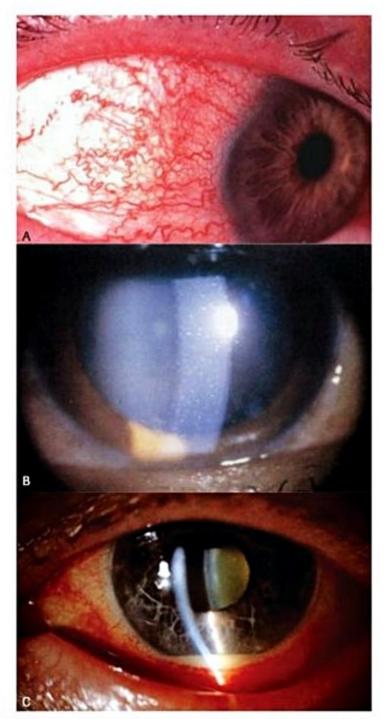


Figura 2. Uveite anterior aguda. (A) Injeção perilimbar. (B) Precipitados na face posterior da córnea finos. (C) Hipópio.

A pars planitis é uma forma de uveíte intermediária imunomediada em indivíduos geneticamente suscetíveis. Cursa com períodos de exacerbações, latência e cronicidade. A idade média é de 9 anos, sendo na sua maioria bilateral. À oftalmoscopia indireta observam-se pequenas condensações vítreas e proliferação fibrovascular na extrema periferia da retina (Figura 3). Complicações observadas são catarata, glaucoma, edema macular cistoide e membrana epirretiniana. Muitos pacientes com doença leve não necessitam de tratamento. No entanto, um grupo de pacientes tem doença grave com perda visual a despeito do tratamento instituído, que consiste inicialmente em injeção peri/intraocular de corticoide. Casos refratários podem ser tratados com corticoide e/ou imunossupressores sistêmicos.

Esclerite

A esclerite é a inflamação da esclera, geralmente causada pela inflamação dos vasos episclerais profundos, acometendo mais frequentemente a porção anterior da esclera. Pode ser uma manifestação ocular isolada ou estar associada à doença sistêmica (em 30 a 50% dos casos)⁸.

O sintoma mais característico é a dor ocular, geralmente intensa, podendo irradiar para a região frontal, temporal, mandibular ou mesmo toda a hemiface ipsilateral. A hiperemia dos vasos episclerais profundos (que mantém após a instilação de colírio de fenilefrina a 10%) pode ser localizada ou difusa (Figuras 4 e 5). A baixa na acuidade visual é uma manifestação importante quando a esclera posterior está acometida.

Entre as causas mais frequentes estão:

- Doenças infecciosas (endógenas): sífilis, tuberculose, moléstia de Hansen, herpes vírus.
- Doenças infecciosas exógenas: Pseudomonas aeruginosa.
- Vasculites sistêmicas: artrite reumatoide, poliangeíte com granulomatose, policondrite recidivante, lúpus eritematoso sistêmico.
 - Associadas a processos neoplásicos.

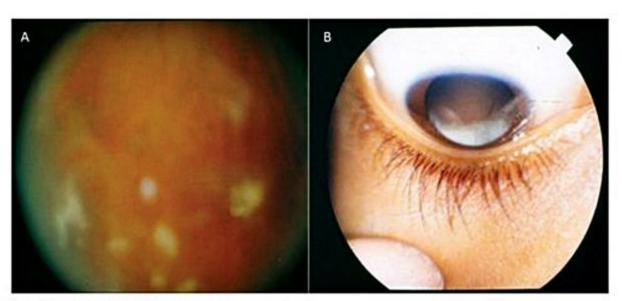
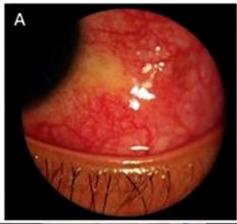
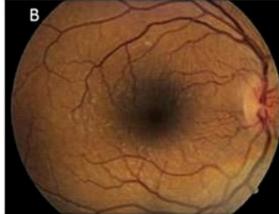


Figura 3. Uvefte intermediária tipo pars planitis com snowbanking (B).



Figura 4. Esclerite anterior necrosante com afilamento escleral (cortesia Dr. André Curi, Rio de Janeiro).





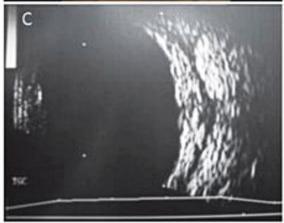


Figura 5. Paciente com diagnóstico de policondrite recidivante. (A) Esclerite anterior difusa com hiperemia violácea. (B) Esclerite posterior com dobras de coroide e edema de retina. (C) Ultrassonografia apresentando espessamento difuso da parede e espaço anecoico no espaço retrobulbar sugestivo de edema.

O tratamento baseia-se em terapia tópica e anti-inflamatório não hormonal por via oral. Nas formas graves, preconizam-se corticosteroide e/ou imunossupressor sistêmico.

Vasculite

Vasculite retiniana manifesta-se com embainhamento perivascular associado a hemorragias e edema da retina perivascular e células inflamatórias no corpo vítreo. Outras manifestações incluem oclusões vasculares de retina, infartos da camada de fibras nervosas (exsudatos algodonosos) e áreas de exclusão capilar (Figura 6). A angiografia com fluoresceína pode ajudar na caracterização da vasculite de retina. Uma classificação que auxilia no diagnóstico diferencial das vasculites é apresentada no Quadro 3.

Classificação das vasculites	Exemplos
Associada à infecção	Sifilis, tuberculose, toxoplasmose e herpes virus
Ocular isolada	Uvelte intermediária tipo pars planitis/doença de Eales
Associadas a outras vasculites sistémicas	Doença de Behçet, lúpus eritematoso sistêmico, poliangeite com granulomatose, poliarterite nodosa e policondrite recidivante
Associado a outras doenças sistémicas	Sarcoidose e esclerose múltipla
Associada a neoplasias	Linfoma e carcinoma

Uveíte difusa

Doença de Behçet: vasculite sistêmica crônica e recidivante que acomete principalmente adultos jovens (20 a 40 anos). Da sua patogênese participam múltiplos fatores imunogenéticos, entre eles o HLA-B51 e fatores ambientais, sendo considerada uma doença imune mediada não infecciosa.

O diagnóstico baseia-se na presença dos sinais maiores (ulcerações orais recorrentes, ulcerações genitais, alterações cutâneas e alterações oculares) e dos sinais menores (ulcerações do aparelho digestivo, artrite, epididimite, alterações do sistema nervoso central, pneumonite, aneurisma e trombose). A manifestação ocular, bilateral na maioria, ocorre em 50 a 70% dos pacientes, podendo anteceder as manifestações clínicas em 10% dos pacientes. O acometimento pode ser anterior e/ou posterior, sendo mais caracteristicamente difuso com iridociclite, vitreíte leve a moderada, vasculite de retina (oclusão vascular, neovascularização) e edema macular (Figura 7).

O tratamento é baseado no uso de corticosteroide associado aos imunossupressores/imunomoduladores. As drogas mais utilizadas atualmente são a ciclosporina e os agentes antimetabólicos (azatioprina e micofenolato de mofetila ou de sódio). Nos casos refratários pode-se usar

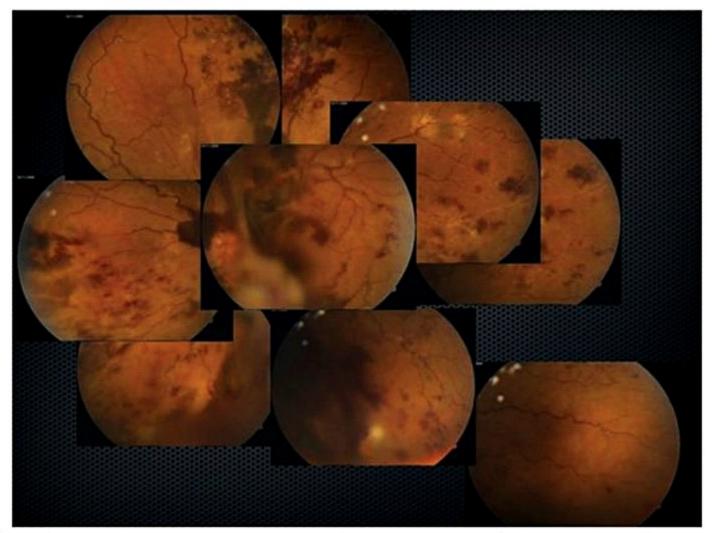


Figura 6. Vasculite de retina por tuberculose provável com embainhamento vascular, hemorragias de retina e neovascularização.

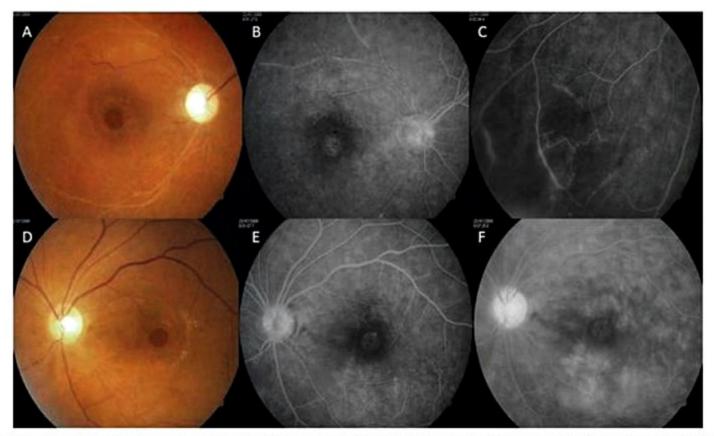


Figura 7. Vasculite na doença de Behçet. (A e B) Doença avançada com palidez de nervo óptico e buraco macular. (C-F) Aspectos angiofluoresceinográficos com sinais de vasculite (extravazamento de corante perivascular).

os agentes alquilantes (ciclofosfamida) e, mais recentemente, os anticorpos monoclonais antifator de necrose tumoral-alfa (infliximabe, adalimumabe). A despeito desses novos avanços terapêuticos, o prognóstico visual é reservado em 15% dos pacientes.

Doença de Vogt-Koyanagi-Harada: afecção sistêmica de caráter autoimune contra tecidos pigmentados em um indivíduo geneticamente suscetível¹⁰. Doença de VKH e doença de Behçet são as principais causas de uveíte não infecciosa em serviços terciários no Brasil⁴. Acomete com maior frequência mulheres entre 20 e 50 anos.

O diagnóstico é basicamente clínico. A doença se manifesta com sintomas gripais, cefaleia e zumbido (fase prodrômica), seguido de baixa de acuidade visual bilateral súbita com comprometimento difuso da úvea (fase uveítica) com hiperemia do disco óptico e descolamento de retina não regmatogênico (Figura 8). Após o controle da inflamação ocular inicial as manifestações de despigmentação tornam-se evidentes (fase convalescente) (Figura 9). Muitos pacientes podem evoluir para a fase crônica com recorrência da inflamação. Sinais meníngeos são observados na fase aguda com pleocitose no líquido cefalorraquidiano, com predomínio de linfócitos e monócitos.

Os principais diagnósticos diferenciais são oftalmia simpática, coroidites não infecciosas, esclerite posterior, sarcoidose e linfoma intraocular primário.

O tratamento da doença de VKH consiste em corticoterapia precoce em altas doses. A retirada do corticosteroide deve ser lenta, ao longo de pelo menos 6 meses. Os imunossupressores devem ser considerados em casos com recidivas frequentes, refratários e/ou com contraindicação ao uso de corticosteroide. Os imunossupressores mais frequentemente indicados na atualidade são a ciclosporina e os antimetabólitos (azatioprina, micofenolato de mofetila ou de sódio). Oftalmia simpática: inflamação bilateral grave, com características clínicas e fisiopatogênicas semelhantes à doença de Vogt-Koyanagi-Harada¹¹. O diferencial é o antecedente de trauma ocular penetrante, acidental ou cirúrgico, descrito em até um ano após o trauma em 90% dos casos.

Sarcoidose: doença inflamatória crônica caracterizada por formação de granuloma não caseoso em múltiplos órgãos (pulmão, linfonodo, olhos e pele). É mais frequente em indivíduos negros com idade entre 20 e 50 anos, com discreta predileção pelo sexo feminino. A etiologia é desconhecida, mas é evidente uma resposta imune anormal com formação de granuloma.



Figura 8. Doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase aguda.



Figura 9. Doença de Vogt-Koyanagi-Harada na fase crônica.

O envolvimento ocular ocorre em cerca de 30 a 60% dos indivíduos e geralmente é bilateral¹². O comprometimento mais frequente é o anterior seguido dos segmentos intermediário e posterior. A uveíte anterior tende a ser crônica, granulomatosa e com nódulos irianos, enquanto a uveíte posterior se caracteriza por periflebite, opacidades vítreas e nódulos/granulomas de coroide (Figura 10).

O diagnóstico é feito por meio da comprovação histopatológica de granuloma não caseoso. No entanto, outros exames auxiliam no diagnóstico, como tomografia computadorizada de tórax, dosagem de enzima conversora de angiotensina, dosagem de cálcio sérico e urinário e mapeamento com gálio. Os diagnósticos diferenciais são tuberculose, sífilis, uveíte intermediária, coroidite multifocal e linfoma ocular primário. O tratamento da sarcoidose ocular é feito com corticoide tópico, peri/intraocular e/ou sistêmico.

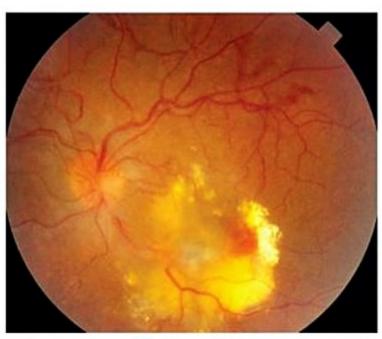


Figura 10. Quadro clínico de sarcoidose, com granuloma no polo posterior, embainhamento venoso, neovascularização retiniana e hiperemia do disco óptico.

Síndrome mascarada

Síndrome mascarada é o nome dado ao grupo de doenças que simulam um processo inflamação intraocular. As principais condições que simulam as uveítes são tumores oculares e doenças vasculares (retinopatia hipertensiva maligna, hipertensão induzida pela gravidez). Entre os tumores, destacam-se o linfoma ocular primário, melanoma ocular, metástase ocular, retinoblastoma e retinopatia associada a câncer¹³.

Linfoma ocular: é um subtipo do linfoma não Hodgkin de sistema nervoso central (LNH-SNC), com malignidade alta a moderada, observado mais comumente em indivíduos acima de 60 anos. Pode acometer o vítreo, a retina e o nervo óptico, apresentando-se como uma uveíte crônica, pouco ou parcialmente responsiva ao tratamento com corticoide, com sinais e sintomas neurológicos. O envolvimento bilateral é comum. O aspecto fundoscópico mostra lesões multifocais elevadas, lobuladas, amareladas, sub-retinianas e abaixo do epitélio pigmentado da retina, envolvendo o polo posterior acompanhado de vitreíte (Figura 11). Em pacientes com LNH-SNC, 20 a 25% têm envolvimento ocular e 56 a 85% dos pacientes com apresentação inicial de linfoma ocular desenvolvem linfoma cerebral. Assim, indivíduos com uveíte e sintomas neurológicos devem ser cuidadosamente examinados com punção liquórica e exames por imagem do cérebro. O diagnóstico de linfoma intraocular pode ser confirmado pela biópsia vítrea ou de coroide e retina. O linfoma intraocular primário é altamente sensível a radioterapia e apresenta boa resposta ao metotrexato ou rituximabe intravítreo.

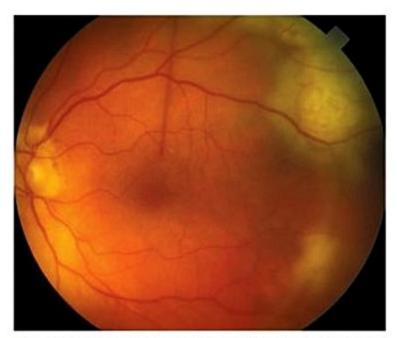


Figura 11. Quadro clínico de linfoma ocular, com múltiplas lesões infiltrativas na coroide com margem mal delimitada.

Melanoma de coroide: é o tumor maligno intraocular mais frequente nos adultos. Pode causar importante baixa da acuidade visual e tem grande potencial de metástase. Os principais fatores de risco são exposição excessiva à luz solar sem proteção ocular, pouca pigmentação da íris e grande quantidade de nevos cutâneos¹⁴. O melanoma de coroide tem crescimento lento e geralmente sua altura é proporcional à largura (Figura 12).

Os principais diagnósticos diferenciais são: nervo de coroide, hipertrofia congênita do epitélio pigmentado da retina (EPR), hiperplasia reativa do EPR e metástases. A ultrassonografia permite a documentação do crescimento e a estimativa da refletividade da lesão, que é característica do melanoma de coroide. É fundamental o estadiamento do tumor, que ocorre no figado, pele, pulmão, coluna vertebral e cérebro, e investigação de metástase.

A escolha do tratamento é feita de acordo com o tamanho do tumor. As opções terapêuticas são termoterapia transpupilar, radioterapia e enucleação do globo

Figura 12. Retinografia panorâmica de melanoma de coroide pigmentado.

ocular. O tratamento tem grande taxa de sucesso na destruição local do tumor, mas não melhora a sobrevida, mesmo em portadores de tumor pequeno.

Metástase ocular: As lesões metastáticas na coroide geralmente são originárias de neoplasia maligna de mama ou pulmão. Podem ter aspecto semelhante ao melanoma de coroide, mas geralmente são lesões menos elevadas, pouco pigmentadas, bilaterais, multifocais e em pacientes com neoplasia primária já diagnosticada. A ultrassonografia é muito útil, por estimar a refletividade da lesão, que é diferente da encontrada no melanoma de coroide.

Uveítes infecciosas

Microangiopatia retiniana relacionada ao vírus da imunodeficiência humana (HIV)

A microangiopatia retiniana relacionada ao HIV é a manifestação ocular mais comum da síndrome de imunodeficiência adquirida (aids) e é caracterizada por exsudatos algodonosos no polo posterior; quando maiores, podem simular a retinite por citomegalovírus (Figura 13)¹⁵. Sua prevalência é inversamente proporcional à contagem de linfócitos T CD4⁺. Não há tratamento específico, mas sua presença indica necessidade de investigação de infecções oportunistas.

Citomegalovírus

A retinite por citomegalovírus (CMV) é a infecção ocular oportunista mais frequente e a principal causa de baixa da acuidade visual em pacientes com aids, mesmo após a era da terapia antiretrovial de alta eficiência (high-



Figura 13. Microangiopatia retiniana relacionada ao HIV, com hemorragias intrarretinianas e exsudatos algodonosos no polo posterior.

ly active antiretroviral therapy, HAART). Ocorre geralmente em pacientes com contagem de linfócitos T CD4⁺ inferior a 50 células/mm³. Dependendo da localização anatômica das lesões, os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar moscas volantes, flashes, baixa da acuidade visual ou perda visual localizada. A forma de apresentação mais comum é a retinite necrosante edematosa com hemorragias, vasculite e pouca vitreíte (Figura 14).

O diagnóstico é clínico, mas em casos atípicos podese realizar pesquisa do genoma viral pela reação em cadeia pela polimerase (PCR) no fluido intraocular. O diagnóstico diferencial inclui outras retinites infecciosas (herpes, toxoplasmose) e imunomediadas.

O tratamento baseia-se em ganciclovir endovenoso durante 14 a 21 dias; como tratamento alternativo pode-se usar foscarnete. Os implantes intraoculares de ganciclovir de liberação lenta seriam indicados em alguns pacientes; no entanto, eles não estão disponíveis no Brasil.

A uveíte da recuperação imune é definida como processo inflamatório intraocular não infeccioso (edema macular, membrana epiretiniana) em pacientes com retinite por CMV inativo com melhora imune (linfócito T CD4⁺ ≥ 100 células/mm³ por 3-6 meses) após a introdução de HAART.

Necrose aguda de retina

A necrose aguda de retina é uma retinite necrosante associada à vasculite difusa e importante turvação vítrea em pacientes imunocompetentes. O acometimento é bilateral em um terço dos casos, com intervalo de até 6 semanas entre os olhos. Os principais agentes etiológicos são os vírus varicela zóster, herpes simples tipos 1 e 2, e citomegalovírus¹⁶.

A baixa visual é rapidamente progressiva, com dor periocular e hiperemia ocular. As áreas de necrose retiniana, iniciando na média periferia, aumentam centripetamen-

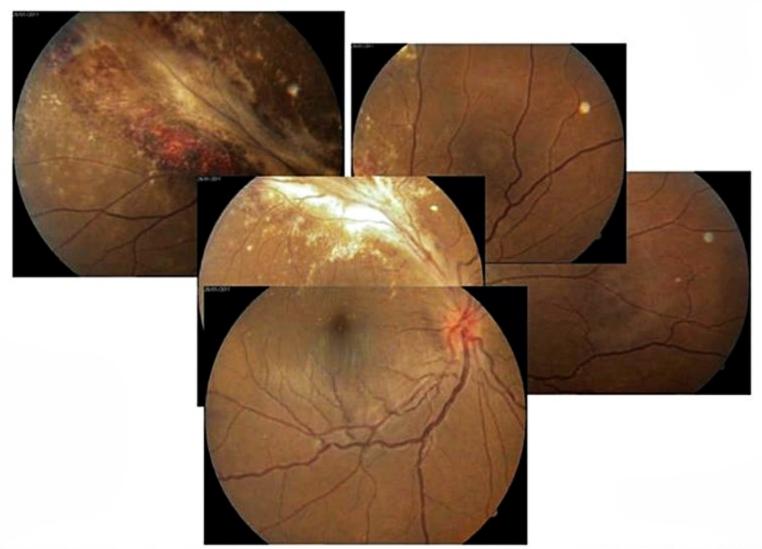


Figura 14. Retinite por citomegalovírus em paciente com síndrome de imunodeficiência adquirida com linfócito T CD4+ 40 células/mm³. Em tratamento com ganciclovir endovenoso. Nota-se atividade da doença nas bordas da lesão perivascular com hemorragia e exsudação.

te (Figura 15) em direção ao polo posterior. O descolamento de retina é uma complicação frequente (20 a 60%).

O diagnóstico geralmente é clínico, mas a detecção do vírus por PCR no humor aquoso ou vítreo pode ser muito útil. Os diagnósticos diferenciais incluem doença de Behçet, sífilis, retinite por citomegalovírus, sarcoidose, uveíte intermediária e toxoplasmose. O tratamento mais utilizado é aciclovir por via endovenosa (10 mg/kg a cada 8 horas) durante 10 a 14 dias, ou valaciclovir por via oral (1 a 2 g a cada 8 horas) durante 4 a 6 semanas, associados a prednisona oral. Aspirina (500 mg/dia) pode ser utilizada para diminuir o risco de oclusão vascular. Preconiza-se a manutenção do aciclovir ou valaciclovir oral por período mínimo de 4 a 12 semanas.

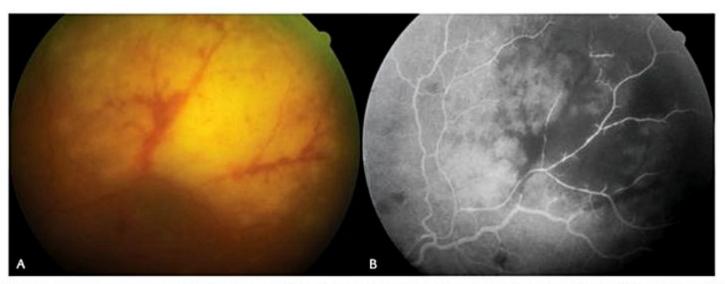


Figura 15. Necrose aguda de retina. (A) Focos confluentes de retinite necrosante secundários à vasculite retiniana severa. (B) Angiofluores-ceinografia mostrando vasculite oclusiva e áreas de isquemia retiniana.

Sífilis

Infecção causada pela espiroqueta Treponema pallidum, podendo ser transmitida via transplacentária (sífilis congênita) e pelo contato sexual (sífilis adquirida). Na sífilis congênita, a principal manifestação ocular é a ceratite intersticial. Outras manifestações incluem: neurite óptica, iridociclite e alterações no fundo de olho caracterizadas por alteração do epitélio pigmentado da retina com pontos hiperpigmentados ao lado de lesões despigmentadas (fundo em sal e pimenta)¹⁷.

O acometimento ocular na sífilis adquirida pode estar presente em qualquer estágio da doença, sendo mais frequente nas fases secundária e terciária. Na sífilis primária, pode-se encontrar cancro na pálpebra e conjuntiva. Na sífilis secundária, pode-se observar conjuntivite, episclerite, esclerite, ceratite, uveíte anterior, coriorretinite, retinite, vasculite retiniana e neurite óptica. Na sífilis terciária, além dos achados descritos, pode ocorrer atrofia óptica, irite crônica e alteração dos reflexos pupilares.

A sífilis, pela sua característica pleomórfica, deve ser sempre considerada em qualquer processo inflamatório ocular. O diagnóstico sorológico baseia-se na sorologia não treponêmica (VDRL) e, principalmente, na sorologia treponêmica (FTA-abs, hemaglutinação, imunoenzimático). Os testes não treponêmicos podem, mesmo naqueles pacientes não tratados, ficar negativos na fase tardia da doença. Os pacientes com sífilis ocular devem

ser pesquisados quanto ao HIV, assim como estudo do líquido cefalorraquiano.

Em pacientes imunocomprometidos, com uveíte associada à meningite e/ou neurite óptica, o tratamento é a penicilina G cristalina (24 milhões UI/dia EV 10 a 14 dias). Nos demais pacientes, pode-se utilizar a penicilina G procaína (400.000 UI, 12/12 h, IM, 14 dias). Nos casos de hipersensibilidade à penicilina, indica-se ceftriaxona (1 a 2 g/dia, EV, 2 a 3 semanas), tetraciclina (2 g/dia, 2 a 3 semanas) ou doxiciclina (200 a 400 mg/dia, 2 a 3 semanas). O uso de corticosteroide oral na sífilis ocular é controverso. Indica-se somente quando há envolvimento do polo posterior e do nervo óptico, sempre associado ao tratamento específico.

Tuberculose

O envolvimento ocular na tuberculose raramente é simultâneo ao comprometimento sistêmico¹⁸. A manifestação ocular mais comum da tuberculose é a uveíte, que pode se manifestar como uveíte posterior, anterior, difusa e intermediária, sendo geralmente granulomatosa. Além da úvea, todos os segmentos do olho podem ser afetados (pálpebra, conjuntiva, esclera e córnea).

A uveíte anterior geralmente é bilateral, crônica e granulomatosa. No segmento posterior observam-se focos de coroidite (tuberculoma), vitreíte e vasculite retiniana (Figura 16).

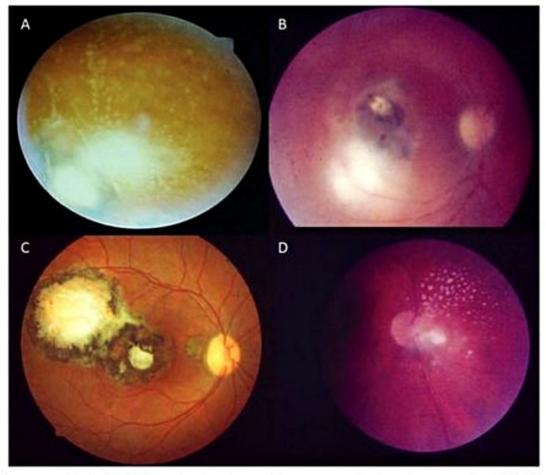


Figura 16. Toxoplasmose ocular. (A, B e D) Foco ativo de retinocoroidite com turvação vítrea de grau moderado. (C) Cicatriz macular de retinocoroidite com atrofia da coroide e retina, possibilitando a visualização de grande vaso da coroide no centro da lesão.

Tuberculose ocular deve fazer parte de todos os diagnósticos diferenciais de uveítes. O seu diagnóstico geralmente é presuntivo, com base em dados epidemiológicos, manifestação ocular, teste tuberculínico reator, exclusão de outras etiologias e a prova terapêutica positiva. A prova terapêutica consiste no tratamento convencional (esquema RIPE) pelo período mínimo de 9 a 12 meses e a observação da melhora clínica e ausência de recidivas durante 1 ano após o término do tratamento.

O tratamento da tuberculose ocular segue os mesmos princípios da tuberculose pulmonar. Corticoterapia sistêmica fica reservada para casos de risco de baixa visual ou de inflamação intraocular acentuada.

Toxoplasmose

A toxoplasmose ocular é a causa mais comum de uveíte posterior no Brasil. A manifestação típica é a retinocoroidite focal necrosante com reação vítrea moderada (Figura 16), frequentemente associada a uma lesão cicatrizada adjacente sugestiva de recidiva. Pode haver baixa da acuidade visual de acordo com a localização e intensidade do processo inflamatório. Uveíte difusa granulomatosa e vasculite retiniana também são achados frequentes. O olho contralateral pode apresentar lesão cicatrizada, auxiliando no diagnóstico.

O diagnóstico é essencialmente clínico, mas a sorologia auxilia em casos atípicos. Anticorpos imunoglobulina G (IgG) indicam contato prévio com o toxoplasma, mas não diferenciam infecção latente e ativa. Ausência de anticorpos IgG, por sua vez, é forte evidência contra toxoplasmose como causa de lesão ocular. Anticorpos imunoglobulina M (IgM) podem estar presentes mesmo após a infecção aguda.

A doença é autolimitada em pacientes imunocompetentes. O esquema terapêutico mais utilizado é a associação de sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico. Opta--se por prednisona em casos de reação vítrea severa, lesão macular ou próxima à mácula, ou lesão adjacente ao nervo óptico. Uma alternativa é a associação trimetoprima e sulfametoxazol. Durante a gestação, dá-se preferência à espiramicina por apresentar menor risco de comprometimento do feto e diminuir o risco de transmissão maternofetal.

Toxocaríase

A toxocaríase ocular acomete principalmente crianças e é causa de uveíte posterior unilateral. As queixas são baixa de acuidade visual, moscas volantes, estrabismo e leucocoria. Suas apresentações mais frequentes são granuloma no polo posterior (Figura 17), granuloma na periferia (uveíte intermediária) ou endoftalmite crônica²⁰.

Os principais diagnósticos diferenciais são retinoblastoma, doença de Coats, persistência do vítreo primário hiperplásico, uveíte intermediária e toxoplasmose. O diagnóstico é presuntivo, com base na epidemiologia (geofagia, contato com cães filhotes), na manifestação ocular e

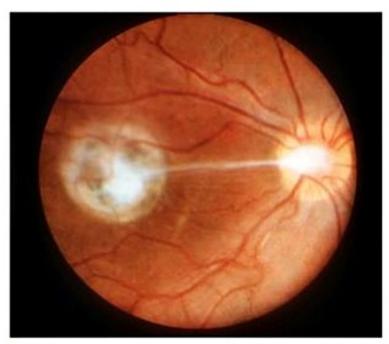


Figura 17. Toxocaríase ocular com granuloma no polo posterior e trave unindo o nervo óptico e a lesão macular.

na sorologia positiva para *T. canis*. O hemograma ocasionalmente pode apresentar eosinofilia.

Apesar da pouca penetração ocular, o tratamento é feito com anti-helmínticos (albendazol) associado ao corticoide oral. Se a larva for localizada sob a retina, opta-se pela fotocoagulação com *laser*.

Fungos

A infecção intraocular por fungos pode ocorrer por meio de trauma ou disseminação hematogênica. A mais comum, entre as endógenas, é a causada por *Candida al*bicans²¹.

Fatores que contribuem para a endoftalmite por Candida albicans são: difusão da antibioticoterapia de largo espectro, hiperalimentação intravenosa, cateteres intravenosos, terapia imunossupressora e aumento da sobrevida dos pacientes imunocomprometidos. A infecção ocular tem um caráter indolente com embaçamento visual, dor e fotofobia. O envolvimento bilateral ocorre em 25% dos casos. O sinal oftalmológico mais característico é a lesão branquicenta, pouco delimitada, envolvendo a coroide e a retina, localizada mais frequentemente no polo posterior; e, no corpo vítreo, observam-se opacidades flocosas branquicentas ou branco-amareladas (Figura 18). O encontro do fungo em culturas de cateteres e o PCR nos fluidos intraoculares podem contribuir para esse diagnóstico. A confirmação pode ser realizada com o encontro do fungo nos fluidos intraoculares, humor aquoso e/ou corpo vítreo. Como diferencial, deve-se considerar toxoplasmose, sífilis, endoftalmite bacteriana ou por outros fungos. A anfotericina B endovenosa (0,25 mg/kg a 1,5 mg/kg/dia) é o antifúngico de eleição no tratamento, mas nos casos sem boa resposta pode-se realizar vitrectomia e injeção intravítrea da medicação (5 a 10 mg). Como opção com menor toxicidade renal tem-se o fluconazol oral (200-400 mg/dia).



Figura 18. Quadro clínico de endoftalmite por Candida albicans, com foco de coriorretinite de margem imprecisa e turvação vítrea de grau moderado.

Considerações finais

A inflamação intraocular pode estar relacionada a várias doenças infecciosas e/ou inflamatórias sistêmicas. Dessa forma, a anamnese detalhada e exame físico permitem o diagnóstico clínico que direcionará aos possíveis diagnósticos etiológicos. A uveíte pode ser a primeira manifestação de uma doença sistêmica ainda não diagnosticada. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado preservarão a função visual, assim como permitirá um tratamento para a doença sistêmica, com potencial de morbidade muitas vezes maior do que a própria doença ocular.

Referências bibliográficas

- Nussenblatt RB, Whitcup SM. Uveitis: Fundamentals and clinical practice. 4.ed. St. Louis: Mosby-Year Book Inc., 2010.
- Nascimento VP, Takei LM, Takahashi WY, Kara-José N. Epidemiologia dos atendimentos de seis meses do pronto socorro oftalmológico do HCFMUSP. In: XXX Congresso Brasileiro de Oftalmologia; 1999 Set 4-7; Recife, Brasil; 1999. p.450.
- Kara-José N, Carvalho KM, Pereira VL, Venturini NH, Gasparetto ME, Guchiken MT. Estudo retrospectivo dos primeiros 140 casos atendidos na Clínica de Visão Sub-normal do Hospital das Clínicas da UNICAMP. Arq Bras Oftalmol. 1988;51:65-9.
- Oréfice F, editor. Uveite clínica e cirúrgica: Texto e atlas. 2.ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2005.
- Gomi CF, Makdissi FF, Yamamoto JH. Estudo epidemiológico das uveítes. Rev Med (São Paulo). 1997:76:101-8.
- Damico FM, Hirata CE, Warren-Santoro SH, Yamamoto JH, Kiss MH, Olivalves E. Estudo da uveíte na artrite reumatóide juvenil. Arq Bras Oftal. 1998;61:695-8.
- Bonfioli AA, Damico FM, Curi AL, Oréfice F. Intermediate uveitis. Semin Ophthalmol. 2005;20:147-54.
- Machado DO, Curi ALL, Fernando RS, Bessa TF, Campos WR, Orefice R. Esclerite: características clínicas, associação sistêmica, tratamento e evolução de 100 pacientes. Arq Bras Oftalmol. 2009;72:231-5.
- 9. Bonfioli AA, Oréfice F. Behcet's disease. Semin Ophthalmol. 2005;20:199-206.
- Damico FM, Bezerra FT, Silva GC, Gasparin F, Yamamoto JH. New insights into Vogt-Koyanagi-Harada disease. Arq Bras Oftalmol. 2009;72:413-20.
- Damico FM, Kiss S, Young LH. Sympathetic ophthalmia. Semin Ophthalmol. 2005;20:191-7.
- Bonfioli AA, Oréfice F. Sarcoidosis. Semin Ophthalmol. 2005;20:177-82.
- Rothova A, Ooijman F, Kerkhoff F, der Lelij AV, Lokhorst HM. Uveitis Masquerade Syndromes. Ophthalmology 2001;108:386-99.
- Damico FM, Young LH, Gragoudas ES. Melanoma de coróide: onde estamos e para onde vamos? Rev Soc Bras Retina Vítreo. 2004;8:18-9.
- Vrabec TR, Posterior segment manifestations of HIV/AIDS. Surv Ophthalmol. 2004;40:131-57.
- Chang S, Young LH. Acute retinal necrosis: an overview. Int Ophthalmol Clin. 2007;47:145-54.
- Kiss S, Damico FM, Young LH. Ocular manifestations and treatment of syphilis. Semin Ophthalmol. 2005;20:161-7.
- Bonfioli AA, de Miranda SS, Campos WR, Oréfice F. Tuberculosis. Semin Ophthalmol. 2005;20:169-75.
- Bonfioli AA, Oréfice F. Toxoplasmosis. Semin Ophthalmol. 2005;20:129-41.
- Rubinsky-Elefant G, Hirata ČE, Yamamoto JH, Ferreira MIJ. Human toxocariasis: diagnosis, worldwide seroprevalences and clinical expression of the systemic and ocular forms. Ann Trop Med Parasitol. 2010;104:3-23.
- Serracarbassa PD, Dotto P. Endoftalmite por Candida albicans. Arq Bras Oftalmol. 2003;66:701-7.

Doenças do Cristalino



Amaryllis Avakian Ana Beatriz S. Ungaro Crestana André Carvalho Kreuz

SUMÁRIO

Introdução e definição, 43

Anatomia, 43

Fisiologia, 43

Epidemiologia, 44

Etiologia e fisiopatologia, 44

Catarata relacionada à idade, 44

Catarata traumática, 44

Catarata metabólica, 44

Catarata tóxica, 45

Catarata secundária, 45

Alterações congênitas do cristalino, 45

Anomalias congênitas relacionadas ao deslocamento

do cristalino, 45

Anomalias congênitas relacionadas à presença de catarata, 45

Quadro clínico, 46

Diagnóstico e exames complementares, 46

Tratamento, 46

Considerações finais, 46

Referências bibliográficas, 46

Introdução e definição

As alterações mais comuns do cristalino são aquelas relacionadas à senilidade: presbiopia e catarata.

A catarata é definida como a perda da transparência do cristalino, podendo ocasionar prejuízo da acuidade visual, visão de cores e/ou contraste. Corresponde à maior causa de cegueira possível de prevenção no mundo. O tratamento é cirúrgico, e a remoção da catarata com implante de lente intraocular corresponde a um dos procedimentos cirúrgicos mais efetivos na medicina.

Anatomia

O cristalino é uma estrutura intraocular transparente, biconvexa, avascular, constituída basicamente por proteínas, localizada imediatamente posterior à íris.

Conecta-se à parede do globo ocular pela zônula, rede de filamentos que fixa o cristalino, nos 360º de sua extensão, ao corpo ciliar, mantendo-o suspenso entre a íris e o humor vítreo.

O cristalino humano tem, no adulto, aproximadamente 9 mm de diâmetro e 2,5 mm de espessura. É envolto por uma cápsula; imediatamente posterior à cápsula anterior apresenta uma camada anterior de epitélio, metabolicamente ativo, responsável pela formação de camadas concêntricas de fibras. Dessa forma, o cristalino pode ser dividido em três partes: núcleo, córtex e cápsula.

Deriva do ectoderma superficial e forma-se no 22º dia de gestação. A secção do cristalino revela um padrão lamelar, de aspecto em "casca de cebola". Ao longo de toda a vida, novas fibras lenticulares são formadas, comprimindo e empurrando as mais antigas para o centro do cristalino, formando o núcleo do cristalino adulto. Assim, as fibras mais antigas, centrais, formam o núcleo e as periféricas, mais recentes, o córtex do cristalino. Nenhuma fibra é descartada ao longo da vida.

Fisiologia

O cristalino possui basicamente três funções:

- Refratar a luz.
- Acomodação.
- Manter a transparência.

O cristalino e a córnea formam o sistema óptico que focaliza a luz de um objeto distante na retina. Entretanto, apenas o cristalino possui a habilidade de focalizar objetos próximos, processo chamado acomodação.

A acomodação consiste na capacidade de o cristalino modificar seu formato pela ação do músculo ciliar, cuja contração relaxa a tensão zonular no cristalino, permitindo o aumento da convexidade, reduzindo a distância focal da lente e possibilitando a visão para perto. Para fixar objetos distantes, o músculo ciliar relaxa, aumentando a tensão na zônula e reduzindo a convexidade anterior do cristalino.

A capacidade de acomodação varia com a idade. Crianças apresentam grande poder de acomodação; com a idade, esse poder diminui, e, aproximadamente a partir dos 40 anos, a redução da capacidade de acomodação torna-se perceptível, acarretando a presbiopia: dificuldade de focalizar para perto. Assim, por volta dos 40 anos, os óculos de leitura passam a ser necessários para uma visão nítida para perto.

Para conservação da transparência do cristalino, é essencial que a atividade da bomba sódio-potássio ATPase, presente no epitélio anterior, seja mantida, garantindo que o cristalino permaneça desidratado. Com o envelhecimento, observam-se modificações ultraestruturais, além de várias alterações bioquímicas que reduzem a transparência da lente. Isso pode ocorrer em uma ou mais camadas, e, quando afeta a acuidade visual, há a presença da catarata.

Epidemiologia

A catarata é a principal causa de cegueira no mundo, sendo responsável por cerca de 50% dos 50 milhões de casos. É também a causa mais comum de deficiência visual em adultos acima de 60 anos. Considera-se que a incidência anual de indivíduos com deficiência visual por catarata corresponda a 20% da prevalência, ou seja, 5 milhões de casos novos por ano. A cegueira por catarata tem graves implicações socioeconômicas; incapacita o indivíduo, aumentando a dependência, reduzindo o convívio social e aposentando-o precocemente.

O estudo de Framingham sugere que a prevalência da catarata seja de 17,6% nos indivíduos com menos de 65 anos; 47,1% entre 65 e 74 anos; e 73,3% acima de 75 anos. Pode haver diferenças decorrentes de fatores locais, como maior exposição aos raios ultravioleta, características genéticas e nutrição.

Com o aumento da sobrevida da população mundial, a previsão é que a incidência aumente nos próximos anos. Paradoxalmente, sabe-se que é uma condição tratável, de etiologia multifatorial; mas pouco se conhece a respeito da prevenção, adiamento ou reversão do desenvolvimento. Não existem tratamentos clínicos que tenham comprovação científica de eficácia, porém o tratamento cirúrgico específico permite a efetiva recuperação da capacidade visual, com evidentes beneficios econômicos e sociais para o indivíduo, sua família e a comunidade.

Etiologia e fisiopatologia

A catarata pode ser dividida em dois grupos: a adquirida e a congênita. Os dois grupos estão relacionados a diversas condições. A catarata adquirida pode estar relacionada às condições a seguir.

Catarata relacionada à idade

É o tipo mais comum. Cerca de 95% das pessoas acima de 65 anos de idade têm algum grau de opacidade no cristalino, muitas apresentando catarata suficientemente densa que justifique extração cirúrgica.

Catarata traumática

O trauma é a causa mais comum de catarata unilateral em indivíduos jovens. A redução da transparência do cristalino pode estar relacionada a trauma contuso, lesão penetrante direta, choque elétrico, radiação ionizante para tumores oculares ou, ainda, exposição à radiação infravermelha ou ultravioleta.

Nas lesões contusas e penetrantes, a opacificação do cristalino pode ocorrer agudamente após o trauma ou de forma progressiva.

Após choque elétrico, principalmente próximo à região cefálica, é aconselhada a realização de exame ocular periódico em razão do risco de desenvolvimento de catarata. O período de latência para formação da catarata varia de meses a anos.

Nos casos de exposição à radiação ionizante, o desenvolvimento da catarata é relacionado à dose de radiação. Em geral, há um período de latência entre a exposição e o início da catarata, que pode ser breve (6 meses, em casos de exposição a altas doses, por exemplo, em danos por bomba atômica) ou ao longo de muitos anos. Raios X e raios gama são as formas mais frequentes de radiação utilizadas em medicina, sendo as mais associadas à formação de catarata. A dose mínima cataratogênica para raios X é de aproximadamente 500 a 800 rad e, quanto mais jovem o cristalino, maior a vulnerabilidade a esse tipo de radiação. No tratamento radioterápico de tumores próximos à região ocular, é necessária a proteção do cristalino com conchas especiais.

A exposição crônica ao infravermelho, por exemplo, em profissionais sopradores de vidro não usuários de óculos de proteção pode estar relacionada ao desenvolvimento de catarata, porém essa forma da doença é muito rara hoje.

Também em relação à radiação ultravioleta, o aparecimento de catarata está ligado à exposição crônica, especialmente ao comprimento de onda correspondente ao UV-B. O uso de óculos com lentes de vidro ou óculos escuros com proteção ultravioleta protege contra a formação da catarata.

Catarata metabólica

A causa mais frequente de catarata metabólica é o diabete melito, mas pode ocorrer também em doenças como galactosemia, deficiência de galactoquinase, manosidose, doença de Fabry, síndrome de Lowe e hipocalcemia.

Em pacientes portadores de diabete melito, dois tipos de catarata são frequentes: a senil e a metabólica verdadeira. O tipo senil aparece mais precocemente em pacientes diabéticos e tem progressão mais rápida que em não diabéticos. Já a catarata decorrente de alterações metabólicas resulta de hidratação osmótica do cristalino pelo acúmulo de sorbitol e glicose.

A hipocalcemia do adulto pode ser adquirida ou póscirúrgica (hipoparatireoidismo). Acredita-se que o cálcio seja necessário para manter a integridade das membranas, e que sua deficiência leve à ruptura dessas estruturas, com aumento da permeabilidade, originando a catarata. As demais doenças metabólicas mencionadas são menos frequentes e de origem congênita e serão abordadas com mais detalhes no item Alterações congênitas do cristalino.

Catarata tóxica

É aquela relacionada ao uso de medicamentos, como corticosteroides, mióticos, amiodarona, clorpromazina, ou à presença de corpo estranho intraocular contendo cobre (chalcose) ou ferro (siderose).

O uso de corticosteroides, por via tópica, inalatória, mas principalmente por via sistêmica, está associado ao aparecimento da catarata do tipo subcapsular posterior. Quanto maior a dose do corticosteroide e o tempo de tratamento, maior a chance de o paciente desenvolver a doença. A redução da dose ou da duração do tratamento pode diminuir ou interromper a progressão da catarata. Acredita-se que crianças sejam mais suscetíveis que adultos aos efeitos cataratogênicos dos corticosteroides sistêmicos, podendo haver variações individuais, provavelmente de origem genética, em relação a essa suscetibilidade. Todos os pacientes que utilizam terapia prolongada com corticosteroides devem ser avaliados periodicamente pelo oftalmologista.

Agentes mióticos, eventualmente usados no tratamento de glaucoma e de algumas formas de estrabismo em crianças, podem ser utilizados por longo prazo, podendo estar relacionados a alterações da transparência do cristalino. A remoção da droga pode estacionar, retardar ou reverter a progressão da doença.

A amiodarona é utilizada para o tratamento de arritmias cardíacas, observando-se opacidades no cristalino em usuários de moderadas e altas doses. Isso também ocorre no caso da clorpromazina.

Catarata secundária

Ocorre em decorrência de outra doença ocular primária, como na uveíte anterior crônica, fechamento angular agudo ou na síndrome de pseudoexfoliação. Neoplasias oculares de localização anterior ou posterior também podem levar ao desenvolvimento de catarata, bem como tumores metastáticos.

Alterações congênitas do cristalino

As anormalidades congênitas do cristalino podem estar relacionadas a um deslocamento da posição habitual, também chamado ectopia lentis, ou à presença de catarata.

Anomalias congênitas relacionadas ao deslocamento do cristalino

Homocistinúria: é um erro inato do metabolismo, autossômico recessivo, no qual ocorre um deslocamento bilateral do cristalino, geralmente inferior. A subluxação do cristalino é característica, e os pacientes podem apresentar ainda miopia, descolamento de retina, glaucoma e atrofia óptica. Cuidado especial deve ser observado em casos de cirurgia ocular com anestesia geral por causa da

tendência a tromboses arterial e venosa. Esses pacientes podem ainda apresentar retardo mental, osteoporose, pectus excavatum, rigidez articular e eczema. As alterações físicas ocorrem por volta dos 10 anos de idade, mas podem ser tardias, por volta da terceira década.

Síndrome de Marfan: doença de herança autossômica dominante, na qual o deslocamento do cristalino é geralmente para cima. A ectopia do cristalino ocorre em 80% dos pacientes, que frequentemente também apresentam deformidades, como aracnodactilia, frouxidão articular, estatura alta, escoliose e deformidades do esterno. Pode também cursar com aneurisma dissecante da aorta torácica e doença valvular aórtica ou mitral. Outras alterações oculares, como estrabismo, miopia, glaucoma e descolamento de retina, também podem estar presentes.

Síndrome de Weill-Marchesani: doença autossômica dominante, ou recessiva, na qual o cristalino é geralmente pequeno e deslocado para uma posição mais anterior dentro do olho, podendo precipitar uma crise de glaucoma agudo. Os pacientes têm, em geral, estatura baixa, com mãos e dedos amplos. Pode haver rigidez articular e redução de mobilidade. São facilmente diferenciados de pacientes com síndrome de Marfan ou homocistinúria em virtude das características corporais.

Outras: hiperlisinemia, síndrome de Crouzon, deformidade de Sprengel, síndrome de Sturge-Weber, síndrome de Ehlers-Danlos, polidactilia e disostose mandibulofacial.

Anomalias congênitas relacionadas à presença de catarata

Galactosemia: erro inato do metabolismo da galactose, de herança autossômica recessiva, que provoca opacificação do cristalino nos primeiros meses de vida, pelo acúmulo de galactose. Nos estágios precoces, pode ser revertida com uma dieta livre de galactose.

Deficiência de galactoquinase: autossômica recessiva. Essa doença não tem manifestações sistêmicas nem aminoacidúria; a catarata ocorre quando a criança é exposta à galactose. Se o problema for diagnosticado precocemente, a catarata é reversível com uma dieta livre de galactose.

Hipoglicemia: a hipoglicemia neonatal ocorre em cerca de 20% dos recém-nascidos, sendo mais comum em prematuros. Episódios frequentes podem levar ao desenvolvimento de catarata, que se manifesta por volta de 2 a 3 anos de idade.

Síndrome de Lowe: várias alterações oculares estão associadas a essa doença de herança recessiva: catarata bilateral e cristalino de tamanho reduzido, além de glaucoma e presença de malformações oculares.

Distrofia miotônica: autossômica dominante, observa-se catarata precoce, e a cirurgia, geralmente realizada na idade adulta, tem bom prognóstico na ausência de outras lesões oculares sistêmicas associadas.

Rubéola: a infecção fetal antes da nona semana de gestação leva à presença de catarata.

Outras: ictiose congênita, síndrome de Rothmund--Thomson, doença de Fabry, síndrome de Stickler, neurofibromatose tipo II, doença de Wilson etc.

Quadro clínico

Na história clínica, o paciente pode apresentar ofuscamento, borramento e distorção da imagem, visão dupla monocular, alteração na percepção das cores, embaçamento ou redução da acuidade visual.

Em pacientes com catarata unilateral, esta pode passar desapercebida, a menos que o indivíduo teste a visão em cada olho separadamente.

Alterações de comportamento podem estar presentes, por exemplo, em crianças que não verbalizam seu prejuízo visual. A criança pode ser incapaz de ver o quadro--negro, de escrever na sala de aula e, às vezes, pode franzir a testa ou fechar um olho para enxergar melhor. Esses sinais devem alertar professores e pais para um possível prejuízo visual, requerendo avaliação oftalmológica o mais rapidamente possível, pelo risco de desenvolvimento de ambliopia. Em idosos, alterações que podem estar associadas à presença de catarata são: dificuldade para dirigir à noite ou melhora da acuidade visual para perto. Esta última ocorre pela miopização decorrente da catarata senil, e óculos de leitura podem deixar de ser necessários. Infelizmente, essa melhora é transitória, e, com a evolução da catarata, a acuidade visual como um todo pode ser prejudicada.

Diagnóstico e exames complementares

O diagnóstico é clínico, realizado por exame utilizando lâmpada de fenda. No exame oftalmológico específico devem ser avaliados:

- Acuidade visual para longe e perto: para mensuração do prejuízo visual induzido pela catarata e para a indicação cirúrgica.
- Medida da acuidade visual funcional é, às vezes, necessária. Inclui a avaliação da sensibilidade ao contraste e do ofuscamento e permite melhor quantificação do prejuízo visual induzido pela catarata.
 - Reflexos pupilares: devem estar preservados.
- Avaliação biomicroscópica em lâmpada de fenda: determina extensão, densidade, tipo e localização da catarata.
- Oftalmoscopia indireta: avalia as demais estruturas intraoculares para determinação da real causa do prejuízo visual.
- Ultrassonografia ocular pode ser necessária para avaliação do fundo de olho nos casos de catarata muito densa.
- Biometria ultrassônica e ceratoscopia: necessária para mensuração da lente intraocular a ser implantada na cirurgia.
- Microscopia especular de córnea: em casos suspeitos de comprometimento endotelial, avalia qualitativa e quantitativamente essa camada da córnea.

Tratamento

A mera presença de catarata é insuficiente para indicar sua remoção cirúrgica. É importante determinar, em cada caso, qual é a necessidade visual específica do indivíduo antes de indicar a cirurgia. O prejuízo nas atividades da vida diária do paciente deve ser evidente. Quando indicado, o tratamento é cirúrgico, com a retirada do cristalino opaco e implante de uma lente intraocular artificial. A cirurgia, em geral, permite internação de curta permanência e tem resultados excelentes, com efetiva recuperação visual.

A técnica atualmente utilizada é a facoemulsificação, na qual uma ponteira de metal muito fina é introduzida dentro do olho. Essa ponteira, conectada a um aparelho, vibra em frequência ultrassônica, emulsificando o cristalino e aspirando-o; em seguida, é introduzida uma lente intraocular. Na maioria das vezes, a cirurgia não requer sutura.

Nos casos de catarata por irradiação ou por uso de medicamentos, a remoção do agente causal pode alterar a progressão da doença. Em geral, sua retirada não faz com que o cristalino volte a ser transparente, mas pode estacionar ou reduzir a progressão da doença.

Considerações finais

A catarata é a principal causa de cegueira e deficiência visual em adultos com mais de 60 anos. A cegueira por catarata tem graves implicações socioeconômicas, prevendo-se que aumente nos próximos anos. A principal causa é a senilidade, gerando prejuízo das atividades da vida diária. Paradoxalmente, é uma condição tratável cirurgicamente, permitindo efetiva recuperação da capacidade visual. A busca por tratamento deve ser incentivada nas comunidades, visando à melhora da qualidade de vida.

Referências bibliográficas

- Kara-José Jr N, Arieta CEL. Catarata senil. In: Kara-José N, Almeida GV (eds.). Senilidade ocular. São Paulo: Roca; 2001.
- Leal AG. Embriologia del cristalino. In: Centurion V, Nicoli C, Villar-Kuri J (eds.).
 El libro del Cristalino de las Americas. São Paulo: Santos; 2007.
- Gregory JK, Talamo JH. The crystalline lens and cataract. In: Pavan-Longston D, editor. Manual of ocular diagnosis and therapy. 4. ed. Boston: Little, Brown and Company; 1996.
- Lansingh VC. The epidemiology of cataract and blindness. In: Centurion V, Nicoli C, Villar-Kuri J (eds.). El libro del cristalino de las Americas. São Paulo: Santos; 2007.
- Javitt JC, Wang F, West SK. Blindness due to cataract: epidemiology and prevention. Ann Rev Public Health. 1996;17:159-77.
- Kara-José N, Temporini ER. Cirurgia de catarata: o porquê dos excluídos. Rev Panam Salud Publica. 1999;6(4):242-8.
- Kara-José N, Temporini ER. Catarata e cegueira epidemiologia e prevenção. In: Arieta CEL, editor. Cristalino e catarata (Manual do CBO). São Paulo: Cultura Médica; 2002.
- Kanski JJ, editor. Clinical ophthalmology. 3. ed. Butterworth-Heinemann International Edition.
- Brown NP, Bron AJ (eds.). Lens disorders. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1996.
- Boger III WP, Petersen RA. Pediatric opthalmology. In: Pavan-Longston D (eds.).
 Manual of ocular diagnosis and therapy. 4. ed. Boston: Little, Brown and Company; 1996.

Mário Luiz Ribeiro Monteiro Hélio Angotti-Neto Allan C. Pieroni Gonçalves André Carvalho Kreuz

SUMÁRIO

Introdução, 47

Epidemiologia das doenças orbitárias, 47

Semiologia das afecções da órbita, 47

Afecções inflamatórias da órbita, 49

Orbitopatia distireoidiana, 49

Inflamação orbitária inespecífica, 50

Infecções da órbita, 50

Outras afecções inflamatórias específicas, 51

Tumores da órbita, 51

Trauma orbitário, 52

Considerações finais, 53

Referências bibliográficas, 53

Introdução

O estudo da órbita é importante pela potencial gravidade de afecções, ocasionando inúmeras complicações funcionais e cosméticas. A cavidade orbitária tem formato piramidal, com ápice apontando para a cavidade intracraniana e base situada anteriormente. Localiza-se na parte anterior do crânio e abriga o bulbo ocular, os músculos extraoculares, a gordura orbitária, o nervo óptico, a glândula lacrimal, além de vasos e nervos sensitivos e motores. A grande diversidade de estruturas explica a variedade de condições clínicas existentes, com manifestações heterogêneas entre si.

Neste capítulo, serão discutidos dados semiológicos e as principais afecções da órbita, incluindo lesões inflamatórias, tumores e traumatismos orbitais. Outros grupos de afecções importantes que extrapolam o alvo desta discussão são as anomalias craniofaciais que acarretam diversas alterações congênitas da órbita como a anencefalia, a holoprosencefalia, o hipertelorismo, a anoftalmia, a microftalmia e a meningoencefalocele^{1,2}.

Epidemiologia das doenças orbitárias

Antes dos 2 anos de idade, os principais grupos responsáveis pelas doenças orbitárias são as desordens estruturais congênitas e neoplásicas, como o cisto dermoide e o hemangioma capilar, respectivamente.

Dos 2 aos 16 anos, as afecções mais comuns são traumas orbitários, doenças císticas e alterações ósseas orbitárias.

Na vida adulta, a principal doença na prática clínica é a orbitopatia distireoidiana, totalizando, isolada, pouco mais de 50% de todos os pacientes que buscam um serviço especializado em órbita.

Já acima dos 65 anos, embora a orbitopatia distireoidiana permaneça ainda como a doença mais comum, o número de neoplasias assume importância relativamente maior, incluindo sobretudo doenças linfoproliferativas e tumores secundários da órbita³.

Semiologia das afecções da órbita

Os principais sinais de uma lesão orbitária são o deslocamento do bulbo ocular para frente (proptose) ou no plano coronal (distopia), ocorrendo com menor frequência o deslocamento para trás (enoftalmia). O deslocamento do bulbo ocular no plano coronal sugere muitas vezes a localização da lesão, como exemplificado no Quadro 1. Outros sinais clínicos importantes na órbita podem ser vistos no Quadro 2^{4,5}.

Queixas frequentes nas afecções orbitárias incluem dor, presente nos processos inflamatórios ou nas tumorações de evolução rápida, diplopia e perda visual. A velocidade na evolução dos sintomas fornece pistas importantes (Quadro 3) e uma avaliação sistêmica detalhada é mandatória^{4,5}.

Os principais exames de imagem usados no estudo das afecções da órbita são a tomografia computadorizada (TC) e a imagem por ressonância magnética (RM). A TC é de valor inestimável em traumas e fraturas, além de avaliar alterações estruturais congênitas e auxiliar no diagnóstico da orbitopatia de Graves ao evidenciar espessamento muscular (Figura 1). Pode também ser útil para mostrar calcificação em lesões, por exemplo, a que pode ocorrer no meningioma da bainha do nervo óptico e nos hemangiomas orbitários. Já a RM é ideal para delimitar a real extensão de afecções tumorais e correlações anatômicas, fornecendo um grau de detalhe maior em partes moles do que o estudo tomográfico⁶⁻¹⁰.

Sinal clínico	Definição	Exemplos
Proptose axial	Deslocamento do bulbo para frente	Lesões difusas da órbita como a orbitopatia de Graves, ou situadas no cone muscular como o hemangioma cavernoso ou o glioma óptico
Deslocamento do bulbo para baixo	Distopia ocular com orientação do globo ocular para baixo no plano coronal	Lesões situadas na parte superior da órbita como a mucocele frontal e a displasia fibrosa
Deslocamento lateral do bulbo ocular	Distopia ocular com orientação do globo ocular para o lado no plano coronal	Lesões situadas na porção medial da órbita como os abscessos subperiostais, a mucocele e os tumores etmoidais
Deslocamento medial do bulbo ocular	Proptose com orientação do globo ocular para a região nasal no plano coronal	Lesões laterais como tumores da glândula lacrimal e meningioma da asa maior do esfenoide
Deslocamento superior	Distopia com proptose e deslocamento do globo ocular para cima no plano coronal	Lesões inferiores na órbita como aquelas originarias do seio maxilar ou outros tumores no assoalho orbitário
Proptose com hipotropia	Proptose axial com deslocamento do olhar para baixo	Orbitopatia de Graves com espessamento importante do músculo reto inferior
Proptose com esotropia	Proptose axial com deslocamento do olhar para o meio	Orbitopatia de Graves com espessamento importante do músculo reto medial
Enoftalmo	Deslocamento do bulbo ocular para o interior da órbita	Lesões que causam aumento do continente orbitário com as fraturas orbitárias

Quadro 2. Exemplos de sinais clínicos importantes no exame de órbita		
Sinal clínico	Definição	Exemplos
Quemose	Edema de conjuntiva	Sinal indicativo de processo inflamatório, infeccioso ou de dificuldade de retorno venoso da circulação orbitária
Exoftalmia pulsátil	Proptose com pulsação presente à palpação	Agenesia de asa maior do esfencide, fístula carotidocavernosa direta, pacientes com craniotomia prévia e remoção do teto orbitário

Defeito pupilar aferente relativo	Pupila de olho acometido dilata quando estimulada logo após estimulação do olho contralateral com aferência normal	Lesões do nervo óptico como o astrocitoma pilocítico e o meningioma da bainha do nervo
Hipoestesia	Perda da sensação localizada em região inervada por determinado feixe nervoso	Fratura de assoalho orbitário com lesão do nervo infraorbitário de região maxilar
Baixa visual	Perda da qualidade da visão, seja na região central ou periférica, seja na capacidade de reconhecer cores ou perceber contraste	Lesões em vias ópticas, localizadas muitas vezes pelo padrão de perda de campo visual, lesões que comprometem o nervo óptico
Shunts optociliares	Vasos colaterais na borda do nervo óptico	Meningioma da bainha do nervo óptico
Edema de papila	Elevação das bordas do nervo óptico secundária à hipertensão intracraniana, inflamações ou compressões do nervo óptico	Tumores intracranianos, pseudotumor cerebral, compressão do nervo óptico na órbita

Hiperagudo	Agudo	Subagudo	Crônico
Horas a poucos dias	Dias	Dias a semanas	Meses a anos
Infecção, hemorragia traumática ou secundária ao linfangioma, leucemia aguda	Inflamação, comunicação arteriovenosa direta	Neoplasia, comunicação arteriovenosa indireta, orbitopatia distireoidiana	Orbitopatia distireoidiana, linfoma, mucocele, neoplasia de crescimento lento

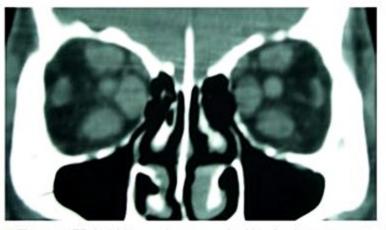


Figura 1. TC de órbita em plano coronal evidenciando espessamento muscular típico da orbitopatia distireoidiana acometendo músculos retos inferior, superior e medial de ambos os lados.

Afecções inflamatórias da órbita

Representam o grupo mais prevalente de doenças da órbita, incluindo a orbitopatia de Graves (OG), a celulite orbitária, os abscessos, a inflamação orbitária inespecífica e as inflamações granulomatosas da órbita¹¹.

Orbitopatia distireoidiana

A orbitopatia distireoidiana ou OG é a afecção orbitária mais comum (Figura 2). Trata-se de uma doença autoimune que pode estar acompanhada ou não do quadro clássico de hipertireoidismo, surgindo concomitantemente, antes ou após as manifestações tireoidianas em um intervalo de alguns meses. Pode ocorrer também em pacientes com hipotireoidismo ou função tireoidiana normal. Acomete preferencialmente as mulheres entre 25 e 50 anos¹² e as manifestações clínicas mais importantes são: a retração palpebral, presente em aproximadamente 90% dos casos; a proptose, presente em 60% dos casos; as alterações da motilidade ocular extrínseca, em 40% dos casos; e a neuropatia óptica, em cerca de 5% dos casos¹³.

Na maioria das vezes, encontram-se achados clínicos discretos, mas alguns casos mais graves podem cursar com importante infiltração muscular e adiposa, gerando quadros dramáticos de exoftalmia, exposição corneana e compressão de nervo óptico, além de restrições da motilidade ocular potencialmente desfigurantes (Figura 3).



■ Figura 2. Paciente com orbitopatia de Graves, exibindo proptose bilateral discreta maior à esquerda, acompanhada de esotropia e hipotropia de olho direito secundárias ao importante espessamento de músculos retos medial e inferior.



Figura 3. Paciente com quadro grave de orbitopatia de Graves, apresentando ceratopatia por exposição, neuropatia óptica, edema periorbitário, quemose e congestão vascular em olho direito.

Normalmente, a OG se manifesta por espessamento dos músculos extraoculares, o que causa restrição da motilidade e pode causar neuropatia óptica em casos mais graves (Figura 4). Outra alteração importante é o aumento do tecido adiposo da órbita. Na maioria dos pacientes, essas duas alterações coexistem. Mais raramente, podem existir formas puramente miogênicas ou lipogênicas da doença¹⁴.

O tratamento clínico da OG pode ser feito visando ao conforto nos casos mais simples com o uso de colírios lubrificantes. Em casos graves, durante a fase ativa, faz-se necessário o uso de corticoterapia¹⁵ ou a radioterapia em doses anti-inflamatórias^{16,17}. Pacientes com neuropatia óptica ou ceratopatia por exposição muitas vezes são submetidos à pulsoterapia com metilprednisolona e à descompressão cirúrgica da órbita que pode ser em caráter de urgência. No Quadro 4, é observada uma sugestão de tratamento clínico para o paciente com orbitopatia de Graves^{18,19}.

Embora o tratamento cirúrgico possa ser necessário em casos de urgências, como naqueles com neuropatia óptica e ceratopatia por exposição, na maioria dos casos é realizado após a fase aguda da doença, quando o paciente apresenta estabilização do quadro clínico por período mínimo de seis meses (fase sequelar). O tratamento cirúrgico visa, portanto, a reabilitar o paciente com



Figura 4. Paciente com orbitopatia de Graves na forma miogênica, apresentando restrição do músculo reto inferior à direita com retração palpebral e proptose.

Quadro 4. Tratamento com apresentação clínica	clínico da orbitopatia de Graves de acordo
Apresentação clínica	Tratamento clínico

Apresentação clínica	Tratamento clínico
Forma leve, não infiltrativa	Colírios lubrificantes, elevação da cabeceira da cama a dormir, colírio de guanetidina para retração palpebral
Forma miogênica, em atividade, com restrição da motilidade ocular	Corticoterapia oral (prednisona 1 mg/kg/ dia) ou endovenosa (metilprednisolona 1 g/dia, por 3 dias), radioterapia anti-inflamatória
Ceratopatia por exposição	Lubrificação intensa Corticoterapia oral ou endovenosa Descompressão orbitária em casos graves
Neuropatia óptica	Corticoterapia oral ou endovenosa associada ou não à radioterapia anti-inflamatória Descompressão orbitária em casos graves

disfunções residuais da doença. Este deve ser feito em uma sequência lógica que pode ser vista no Quadro 519,20.

Grande atenção deve ser dispensada ao quadro sistêmico do paciente, e é necessário um acompanhamento multidisciplinar envolvendo um clínico geral ou um endocrinologista. Ao orientar o paciente, é importante ressaltar que nem sempre o tratamento clínico sistêmico do hipertireoidismo cursará com a melhora da orbitopatia, e suspeita-se que em casos especiais, como a iodoterapia ablativa, tenha-se até mesmo predisposição à ativação da doença orbitária¹².

Inflamação orbitária inespecífica

Também denominada pseudotumor inflamatório da órbita por gerar um efeito de massa secundário à infiltração celular polimórfica. Caracteriza-se por dor, hiperemia, edema e disfunção local que evolui de dias a semanas. Pode apresentar menos frequentemente a forma esclerosante, de evolução insidiosa que evolui formando tecido cicatricial.

A inflamação orbitária inespecífica pode acometer a órbita de forma difusa, ou se manifestar em formas específicas, como miosite, dacrioadenite, esclerite e perineurite, entre outras. O tratamento é feito com corticoterapia, e classicamente responde de forma satisfatória com melhora dos sintomas e diminuição importante da dor já nos primeiros dias, justificando muitas vezes um teste terapêutico diagnóstico com prednisona oral.

O exame radiológico revela massa intraorbitária mal definida, não respeitando muitas vezes os limites com estruturas anexas, e espessamento muscular acometendo não somente o ventre muscular como o Graves, mas também a inserção tendinosa na esclera (Figura 5)²¹.

O tratamento é iniciado com prednisona via oral na dose de 1 mg/kg/dia e gradualmente reduzido. Muitas vezes, durante a redução da dose de corticoide, a doença pode apresentar reativação, necessitando de aumento da dose oral e posterior redução ainda mais lenta do que inicialmente²².

Embora seja uma doença relativamente frequente, o diagnóstico não deve ser feito sem antes excluir as diversas afecções tumorais ou inflamatórias específicas da ór-

Quadro 5. Ordem e objetivos do tratamento cirúrgico no pacie	nte
com orbitopatia de Graves em fase sequelar	

Tratamento cirúrgicoz	Objetivo
Descompressão orbitária	Retroceder o bulbo ocular, descomprimir o nervo óptico, melhorar o aspecto estético e reduzir a exposição comeana
Correção do estrabismo	Melhorar o desvio ocular, corrigir a diplopia. Pode auxiliar na redução da retração palpebral superior
Correção da retração palpebral	Melhorar a exposição corneana e o aspecto estético
Blefaroplastia	Objetivo estético, com ressecção do excesso de pele e da gordura palpebral

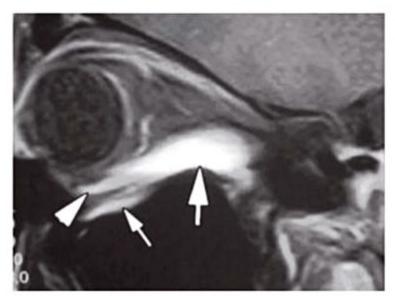


Figura 5. Inflamação orbitária não específica com espessamento difuso do reto inferior incluindo inserção tendinosa escleral mostrada em corte sagital de RM em T1 com supressão de gordura.

bita. Em seguida, serão revisadas algumas formas específicas de afecções inflamatórias da órbita.

Infecções da órbita

Manifestando-se como celulite, abscesso e mucocele, as infecções orbitárias são secundárias a processos infecciosos de seios paranasais, traumas cutâneos na região palpebral (Figura 6), disseminação de outros focos infecciosos e uso de drogas injetáveis (Figura 7).



Figura 6. Abscesso orbitário em região medial superior da órbita secundário a trauma com madeira. Observa-se distopia com deslocamento do bulbo ocular para setor temporal inferior e hiperemia, edema e presença de secreção purulenta na ferida.



Figura 7. Abscesso orbitário secundário ao uso de drogas injetáveis.

O diagnóstico das infecções da órbita é primariamente clínico: queda no estado geral, sinais de toxemia, febre, restrição da motilidade ocular, proptose e perda visual. Quadros restritos à pálpebra podem assustar pelo edema importante, mas o exame oftalmológico de regra é normal. Uma vez suspeitado o envolvimento orbitário, uma TC é necessária para afastar uma coleção purulenta.

Quando o processo infeccioso não está bem delimitado em uma coleção, deve ser feito um tratamento específico, incluindo ampla cobertura para bactérias dos tipos Gram-negativo e positivo. Mas no evento de um abscesso bem definido em um exame tomográfico (Figura 8), que deve ser realizado de rotina nestes casos, a drenagem cirúrgica também deve ser feita, seja pelo acesso cirúrgico oftalmológico (Figuras 9 e 10) seja pela cavidade nasal ou pelos seios paranasais com a ajuda do otorrinolaringologista.

É aconselhável um acompanhamento clínico com observação cuidadosa dos sinais vitais e do hemograma, realizando-se hemocultura nos picos febris, se possível, para melhor direcionamento da antibioticoterapia. A celulite orbitária, quando não tratada da forma adequada, pode levar a complicações potencialmente letais, como tromboflebite do seio cavernoso, meningite e septicemia com morte²¹.

Outras afecções inflamatórias específicas

Demais causas incluem infecções parasitárias e micóticas, doenças granulomatosas, arterite de células gigantes, poliarterite nodosa, granulomatose de Wegener e diversas outras. Um exame clínico completo é quesito primordial para um bom diagnóstico, e uma avaliação multidisciplinar é comumente requerida²¹.

Tumores da órbita

Os tumores da órbita podem ser primários, acometendo a glândula lacrimal, o nervo óptico, os vasos orbitários, a bainha do nervo, e praticamente qualquer outra estrutura; secundários quando derivados dos seios paranasais, da extensão de carcinomas basocelulares ou espinocelulares da face, de tumores intraoculares, como o melanoma de coroide ou o retinoblastoma, e de tumores da cavidade craniana; ou sistêmicos, no caso de doença linfoproliferativa e metastáticas, principalmente de carcinoma de mama, fígado e pulmão²³.

Na Tabela 1, pode-se observar uma casuística de 11 anos de tumores orbitários biopsiados em um serviço hospitalar terciário, demonstrando as principais afecções tumorais da órbita em nosso meio.

Na criança, o tumor benigno mais frequente é o cisto dermoide, bem delimitado, firme e pouco móvel, podendo romper-se em alguns casos gerando importante resposta inflamatória e levando à confusão diagnóstica na falta de uma anamnese adequada.

Outro tumor relativamente frequente na infância é o hemangioma capilar que, em muitos casos, regride de forma espontânea. Porém, quando ocluindo o eixo visual (Figura 11), o tratamento deve ser feito para evitar a ambliopia. As alternativas terapêuticas são a injeção intralesional de corticosteroide, a embolização ou a remoção cirúrgica.

O tumor maligno primário da órbita mais importante na criança é o rabdomiossarcoma, capaz de grande crescimento em poucos dias ou semanas e alto poder de invasão. Trata-se de um tumor no qual a biópsia deve ser feita



Figura 8. TC do mesmo paciente da figura anterior em corte transversal demonstrando abscesso em topografia de músculo reto lateral adjacente à periórbita.



Figura 9. Drenagem de abscesso orbitário pela via transconjuntival inferior. Sítio cirúrgico com aspirador drenando abscesso do paciente da figura anterior.



Figura 10. Aspecto final da cirurgia de drenagem de abscesso orbitário, com dreno de Penrose fixado em pálpebra inferior pelo período de 24 horas após a drenagem.

Outros

Tabela 1. Distribuição relativa dos 181 tumores orbitários com confirmação histopatológica estudada no HCFMUSP, no período o 11 anos (1193-2004)	de
Tumores secundários (acometimento orbitário por contiguidade)	42
Lesões inflamatórias da órbita (exceto infecções e orbitopatia de Graves)	31
Lesões císticas	22
Tumores de glândula lacrimal	19
Tumores vasculares	14
Tumores melanocíticos primários	11
Tumores metastáticos e linfomas	7
Tumores de nervo óptico e meninge	6
Tumores miogênicos	5
Tumores osseos, cartilaginosos e do tecido conjuntivo	5
Não classificados	2



Figura 11. Hemangioma capilar em pálpebra inferior de olho direito se estendendo à órbita. A oclusão do olho pode levar à importante perda visual irreversível por ambliopia, indicando tratamento em vez de conduta expectante.

em caráter de urgência de tal forma a se estabelecer precocemente o diagnóstico e iniciar o tratamento quimioterápico e radioterápico adequados²⁴.

Na idade adulta, um dos tumores primários mais frequentes é o hemangioma cavernoso (Figura 12), um tumor vascular de bom prognóstico muitas vezes descoberto acidentalmente em um exame de imagem realizado por outras razões. É um tumor de crescimento lento e bem delimitado. A remoção faz-se necessária quando comprime o nervo óptico ou gera proptose importante (Figura 13). A localização perto do ápice orbitário pode levar à neuropatia óptica compressiva, exigindo a remoção cirúrgica mesmo em tumores relativamente pequenos²⁵.

O número de neoplasias malignas e benignas da órbita é extenso, e uma exposição completa não é possível nesta obra, mas é importante frisar sinais de atenção em relação a tumores orbitários que indicam a necessidade de atenção especial e conduta rápida rumo à investigação diagnóstica e possível biópsia, de preferência excisional: crescimento rápido, sinais sistêmicos como anorexia e emagrecimento, tumorações em outras partes do organismo, calcificação em sítio de glândula lacrimal, edema

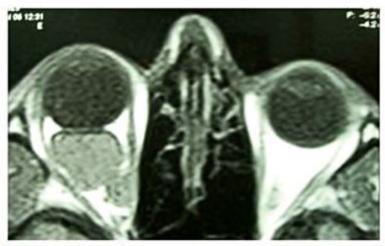


Figura 12. Lesão intraconal homogênea e bem delimitada, comprimindo a região posterior do bulbo ocular, compatível com hemangioma cavernoso, foi ressecada por causar neuropatia óptica compressiva com defeito de campo visual.



Figura 13. Aspecto do hemangioma cavernoso após a remoção com auxílio de criocoagulador. O tumor é bem delimitado e apresenta coloração vinhosa característica.

de nervo óptico, erosão óssea em TC, extensão intracraniana evidenciada pela RM, história prévia de tratamento de câncer em outro sítio, dor importante com sinais inflamatórios e queda do estado geral²³.

Ao lidar com muitas de tais afecções, o acompanhamento em conjunto com hematologistas, oncologistas, cirurgiões de cabeça e pescoço, oncopediatras e neurocirurgiões é indispensável.

Trauma orbitário

O trauma orbitário pode levar a uma série de complicações como infecções, perdas funcionais e lesões graves no bulbo ocular. Ao avaliar uma lesão traumática da órbita, deve-se inicialmente atentar para a integridade do bulbo ocular, já que uma intervenção cirúrgica para corrigir uma fratura sem os cuidados adequados em relação ao olho pode levar à perda irreversível da visão. Após certificar-se de que o bulbo ocular está íntegro, os reflexos pupilares são avaliados de tal forma a descobrir se a função visual está ou não afetada. Outros sinais como enoftalmo e restrição da motilidade devem ser cuidadosamente pesquisados, pois indicam, na maioria das vezes, uma fratura de uma ou mais paredes orbitárias (Figura 14).

A reconstrução de uma fratura orbitária pode feita de diversas formas, mas o fator principal é manter a fun-



Figura 14. Trauma com fratura de assoalho orbitário à esquerda, visto em corte coronal, com captura de músculo reto inferior. O paciente apresentava importante restrição da motilidade ocular queixando-se de diplopia ao olhar para a frente e para cima.

cionalidade do olho e, na sequência, a estética²⁶. Atenção também deve ser dada às lesões palpebrais em que o canalículo possa estar lacerado, o que será discutido no capítulo voltado à pálpebra.

Considerações finais

As doenças da órbita podem se dividir principalmente em afecções inflamatórias, tumorais, traumáticas e estruturais congênitas. Entre as afecções inflamatórias, destacam-se a OG e a inflamação orbitária inespecífica, ambas passíveis de tratamento com corticoterapia, mas não antes de exames sistêmico, oftalmológico e radiológico adequados, orientados para o diagnóstico correto. Afecções tumorais podem se apresentar em número extenso, e sinais clínicos importantes como erosão óssea, crescimento rápido, manifestações sistêmicas importantes, dor e extensão extraorbitária compelem a um exame urgente e criterioso. No trauma orbitário, o dano ocular deve ser afastado antes de qualquer manipulação excessiva da órbita, objetivando preservar antes de tudo a visão. O trauma orbitário é capaz de levar a importantes disfunções oculares e a correção deve ser feita não somente visando a estética, mas principalmente à correção da motilidade ocular. Alterações estruturais congênitas são raras e algumas vezes fazem parte de quadros sindrômicos graves, cujo manejo requer equipes multidisciplinares especializadas no tratamento e na reabilitação do paciente.

Referências bibliográficas

- Dantas AM. Anomalias craniofaciais. In: Dantas AM, Monteiro MLR, editors. Doenças da órbita. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2002. pp. 139-51.
- Dollfus H, Verloes A. Dysmorphology and the orbital region: a practical clinical approach. Survey Ophthalmol. 2004;49(6):547-61.
- Rootman J, Chang W, Jones D. Distribution and differential diagnosis of orbital disease. In: Rootman J, editor. Diseases of the orbit: a multidisciplinary approach. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p.53-84.
- Dantas AM. Semiologia da órbita. In: Dantas AM, Monteiro MLR, editors. Doenças da órbita. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2002. p.117-37.
- Rootman J. Pathophysiologic patterns of orbital disease. In: Rootman J, editor. Diseases of the orbit. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1988. p.51-67.
 Simon GJB, Annunziata CC, Fink J, Villablanca P, McCann JD, Goldberg RA. Es-
- Simon GJB, Annunziata CC, Fink J, Villablanca P, McCann JD, Goldberg RA. Establishing guidelines for interpreting orbital imaging studies and evaluating their predictive value in patients with orbital tumors. Ophthalmology. 2005;112:2196-207
- Spadola L, Somon T, Zand T, Ruefenacht D, Delavelle J. Topographic imaging of orbital pathology. Radiologist. 2003;10(6):289-308.
- Ettl AR, Salomonowitz E, Koorneef L. Magnetic ressonance imaging of the orbit: basic principles and anatomy. Orbit. 2000 19(4):211-37.
- Cho CH, Merritt J. Orbital proptosis: what an imager must know. Radiologist. 2001;8(2):87-96.
- Monteiro MLR. Radiografia, tomografia e ressonância magnética. In: Yamane R,
- editor. Semiologia ocular. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2003. p.409-29.
- Montoya FJ, Moreiras JVP. Epidemiology and classification of orbital diseases. In: Moreiras JVP, Prada MC, editors. Orbit: Highlights of Ophthalmology; 2004. p.125-31.
- Monteiro MLR. Oftalmopatia de Graves. In: Dantas AM, Monteiro MLR, editors. Doenças da órbita. 1.ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica. 2002;179-99.
- Bartley GB, Fatourechi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, et al. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. Am J Ophthalmol. 1996;121(3):284-90.
- Rootman J, Nugent RA. Grave's Orbitopathy. In: Rootman J, editor. Diseases of the orbit: a multidisciplinary approach. Philadelphia: JB Lippincott; 1988. p.241-80.
- Mourits M, Kalmann R, Sasim IV. Methylprednisolone pulse therapy for patients with dysthyroid optic neuropathy. Orbit. 2001;20(4):275-80.
- Behbehani R, Sergott RC, Savino P. Orbital Radiotherapy for thyroid-related orbitopathy. Curr Op Ophthalmol, 2004;15:479-82.
- DeGroot LJ, Benjasuratwong Y. Evaluation of thyroid ablative therapy for ophthalmopathy of Grave's disease. Orbit. 1996;15(3):187-96.
- Boulos PR, Hardy I. Thyroid-associated orbitopathy: a clinicopathologic and herapeutic review. Curr Op Ophthalmol. 2004;15:389-400.
- Leone CR. The management of ophthalmic Grave's disease. Ophthalmology. 1984;91:770-9.
- Shorr N, Seiff SR. The four stages of surgical rehabilitation of the patient with dysthyroid ophthalmopathy. Ophthalmology. 1986;93:476-83.
- Dantas AM. Inflamações da órbita. In: Dantas AM, Monteiro MLR, editors. Doenças da órbita. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2002. p.153-78.
- Jacobs D, Galetta S. Diagnosis and management of orbital pseudotumor. Curr Op Ophthalmol. 2002;13:347-51.
- 23. Monteiro MI.R. Tumores orbitais. In: Dantas AM, Monteiro MI.R, editors. Doen-
- ças da órbita. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2002. p.201-72. 24. Char DH. Pediatric orbital tumors. In: Char DH, editor. Tumors of the eye and
- ocular adnexa. Hamilton: BC Decker; 2001. p.300-37. 25. Char DH. Intraconal tumors. In: Char DH, editor. Tumors of the eye and ocu-
- lar adnexa. Hamilton: BC Decker; 2001. p.338-55.
- Cruz AAV, Eichenberger GCD. Epidemiology and management of orbital fractures. Curr Op Ophthalmol. 2004;15:416-21.

Doenças do Nervo Óptico

Mário Luiz Ribeiro Monteiro Leonardo Provetti Cunha André Carvalho Kreuz Maria Kiyoko Oyamada

SUMÁRIO

Introdução, 54

Semiologia das afecções do nervo óptico, 54

Edema de papila da hipertensão intracraniana (papiledema), 54

Neurite óptica, 59

Neuropatia óptica isquêmica anterior, 60

Considerações finais, 61

Referências bibliográficas, 61

Introdução

As afecções do nervo óptico representam as doenças mais importantes da via óptica e devem ser do conhecimento não só do oftalmologista e do neurologista como também dos médicos em geral. Entre elas, as principais são as neuropatias ópticas inflamatórias, isquêmicas, compressivas, tóxicas, carenciais e hereditárias. Devem ser lembradas, ainda, as anomalias congênitas, as lesões traumáticas e o edema de papila que ocorre na hipertensão intracraniana1. Cada uma dessas condições pode estar associada à perda da função visual, incluindo a acuidade, a visão de cores e o campo visual e ser causa de grande confusão diagnóstica. Neste capítulo, serão discutidos brevemente os principais dados semiológicos dessas afecções e abordadas com mais detalhes as condições mais frequentes que são o edema de papila da hipertensão intracraniana, a neurite óptica e a neuropatia óptica isquêmica.

Semiologia das afecções do nervo óptico

As afecções do nervo óptico se manifestam por inúmeros sinais e sintomas característicos. O principal sinal é a perda visual que pode variar desde discreta até ausência de percepção luminosa. A caracterização clínica do tipo de perda visual, a evolução e os sintomas associados são muito importantes no diagnóstico da neuropatia óptica. No Quadro 1, estão os principais tipos de perda visual e a faixa etária mais acometida de cada uma das neuropatias ópticas. Outros sintomas importantes incluem a visibilidade de mancha na visão, a perda de um ou mais setores do campo visual, a alteração na visão de cores e na sensibilidade ao contraste à dor ocular ou periocular, a diplopia, a proptose, além de possíveis sintomas neurológicos e sistêmicos associados. O tipo de evolução dos sintomas também é muito importante, variando conforme a lesão, podendo ser aguda, subaguda ou crônica. O exame das reações pupilares é de fundamental importância nas afecções do nervo óptico, já que a presença de defeito pupilar aferente é muito comum. O exame do fundo de olho também é fundamental.

O principal método complementar de diagnóstico nas afecções do nervo óptico é o exame de campo visual, que pode ser feito por meio de técnicas de confrontação, da tela tangente e, principalmente, dos perímetros manuais ou computadorizados, e fornecem informações importantes para o diagnóstico. O Quadro 2 resume os principais tipos de defeitos campimétricos nas afecções do nervo óptico. Os exames de imagem também são muito importantes, especialmente a tomografia computadorizada (TC) e a imagem por ressonância magnética (RM). A TC é de grande valor nas afecções ao nível da órbita, incluindo processos expansivos e traumáticos nas lesões ao nível do canal óptico e também em afecções intracranianas envolvendo os nervos ópticos. Pode também ser útil para evidenciar a presença de calcificação, por exemplo, a calcificação que pode ocorrer no meningioma da bainha do nervo óptico e a hiperostose que ocorre nos meningiomas da asa do esfenoide. Já a RM é o método que permite maior resolução na avaliação de lesões intracranianas e para delimitar a real extensão de afecções tumorais e correlações anatômicas, fornecendo um grau de detalhe maior que o estudo tomográfico.

Edema de papila da hipertensão intracraniana (papiledema)

Edema de papila é o termo genérico utilizado para designar uma alteração oftalmoscópica caracterizada pelo velamento e elevação das margens da papila ou do disco do nervo óptico que pode ser causada por várias afecções do nervo. É importante salientar que o termo papiledema não deve ser usado como sinônimo de edema de pa-

Afecção	Características da perda visual	População acometida
Neurite óptica	Uni ou bilateral, de evolução rápida (em dias) Geralmente com dor periocular	Indivíduos jovens (geralmente entre 15 e 50 anos), mais comum em mulheres
Neuropatia óptica isquêmica	Súbita e indolor de intensidade variável, geralmente unilateral. Menos comumente pode haver progressão e ser bilateral	Acima de 60-70 anos na forma arterítica, entre 40 e 60 anos na forma não arterítica. Raro em pessoas mais jovens
Neuropatia e ópticas compressivas	Perda visual lentamente progressiva. Geralmente unilateral	Varia de acordo com a causa – na infância, no caso dos gliomas e, na idade adulta, no meningioma ou na doença de Graves
Neuropatias tóxicas	Perda visual bilateral, indolor e progressiva. Pode ser aguda em algumas intoxicações, como por metanol	Sem predileção por sexo ou idade, varia de acordo com a causa
Neuropatias carenciais	Perda visual bilateral, indolor e progressiva	Mais frequente em homens adultos, geralmente alcoólatras
Neuropatias heredodegenerativas	Bilateral, evolução lenta na atrofia óptica dominante e subaguda na neuropatia óptica de Leber	A partir da primeira década, em ambos os sexos, na atrofia óptica dominante. Geralmente homens entre 15 e 30 anos, na doença de Leber
Trauma do nervo óptico	Perda visual súbita, unilateral, geralmente grave (após trauma direto ou indireto do nervo óptico)	Pode acometer qualquer faixa etária ou sexo, mas é mais frequente em homens adultos jovens
Edema de papila da hipertensão	Obscurecimentos visuais transitórios com duração de segundos em ambos os olhos, visão preservada nas fases iniciais. Evolução lenta da perda visual	Pode acometer qualquer sexo e idade dependendo da causa. Geralmente em mulheres obesas na síndrome do pseudotumor cerebral

Afecção	Alterações campimétricas	Outros achados em exames complementares
Neurite óptica	Escotomas centrais, cecocentrais	Áreas de desmielinização na RM do crânio, hipersinal do nervo óptico no lado acometido
Neuropatia óptica isquêmica	Defeitos predominantemente altitudinais	VHS e PCR aumentados na NOIA-A e normais na NOIA-NA. Biópsia de artéria temporal positiva na NOIA-A
Neuropatias ópticas compressivas	Defeitos variáveis, escotomas ou depressões das isópteras	Processo expansivo intrínseco ou extrínseco, acometendo o nervo óptico à RN ou à TC
Neuropatias tóxicas	Escotoma central ou cecocentral bilateral	De acordo com a causa, considerar dosagem de metais pesados (p. ex., chumbo, tálio)
Neuropatias carenciais	Escotoma central ou cecocentral bilateral	Redução da visão de cores, diminuição dos níveis séricos de vitaminas B ₁ , B ₁₂ e folatos
Neuropatias heredodegenerativas	Escotoma cecocentral	Neuropatia óptica de Leber: alterações genéticas no DNA mitocondrial Neuropatia óptica dominante: defeito na visão de cores (azul, amarelo)
Trauma do nervo óptico	Variável, sem padrão característico, pode ser central, cecocentral, altitudinal, hemianópico	TC de órbita pode evidenciar fratura do canal óptico. RNM é superior em evidenciar hemorragias ou edemas periópticos
Edema de papila da hipertensão intracraniana	Aumento da mancha cega, constrição do campo, degrau nasal inferior. Esses achados são bilaterais, mas podem ser assimétricos	Processo expansivo ou hidrocefalia aos exames de neuroimagem. Achados normais na síndrome do pseudotumor cerebral. Aumento da pressão liquórica

pila; deve ser reservado para designar apenas o edema de papila da hipertensão intracraniana. Os outros tipos de edema de papila devem ser qualificados de acordo com a etiologia, ou seja, edema de papila da neurite óptica, edema de papila da neuropatia óptica isquêmica etc.

Antes de discutir o edema de papila da hipertensão intracraniana, deve-se lembrar que várias condições podem simular um edema de papila. Portanto, a primeira consideração frente a um paciente com velamento dos bordos da papila óptica é verificar se é realmente um edema de papila verdadeiro ou um pseudoedema de papila.

A principal condição lembrada quando se fala de pseudoedema de papila são as drusas de papila. Estas são concreções hialinas, acelulares, de etiologia desconhecida, que podem ser calcificadas, podendo ser uni ou bilaterais. As drusas podem ser ocultas, ou seja, situadas abaixo das fibras nervosas retinianas quando a confusão com edema de papila é muito frequente (Figura 1). Mais tarde, na vida, as drusas se tornam expostas e podem ser visíveis à oftalmoscopia, o que facilita o seu diagnóstico². Um exame que pode auxiliar no diagnóstico das drusas é a tomografia de coerência óptica (OCT) (Figura 2).

Algumas características clínicas permitem a diferenciação entre drusas ocultas e edema de papila. Os discos ópticos com drusas apresentam as margens indefinidas e as bordas elevadas, mas os vasos retinianos se mostram bem definidos nas margens da papila, visíveis em todo o trajeto e sem velamento. Em grande número de casos, observa-se uma distribuição anômala dos vasos na saída da papila e, muitas vezes, a papila apresenta bordos com aspecto bocelado, com maior elevação em determinado setor2. Ocasionalmente, as drusas podem ser parcialmente visíveis em determinado setor, facilitando o diagnóstico, que pode ser auxiliado também por exames complementares, em especial a angiofluoresceinografia, a ultrassonografia e a tomografia computadorizada3. A angiofluoresceinografia pode ser muito útil, pois pode revelar a existência de autofluorescência e o não extravasamento de contraste nas fases tardias do exame como ocorre no edema de papila. A ultrassonografia e a tomografia computadorizada podem auxiliar o diagnóstico demonstrando calcificação no disco óptico (Figura 3).

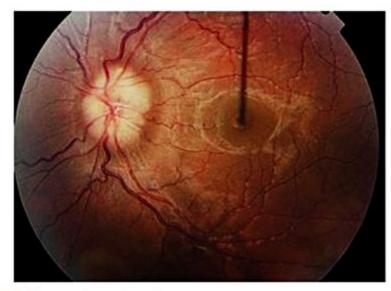


Figura 1. Drusa de papila.

Outras anomalias congênitas que podem ser causa de pseudoedema de papila podem ser vistas no Quadro 3. O Quadro 4, por outro lado, enumera as principais doenças do nervo óptico, incluindo aquelas que causam edema de papila verdadeiro.



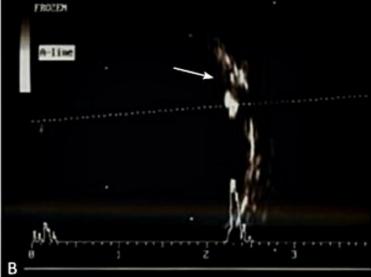


Figura 3. Drusa de papila com calcificação na região do disco óptico evidenciado. (A) Tomografia computadorizada. (B) Ultrassonografia.

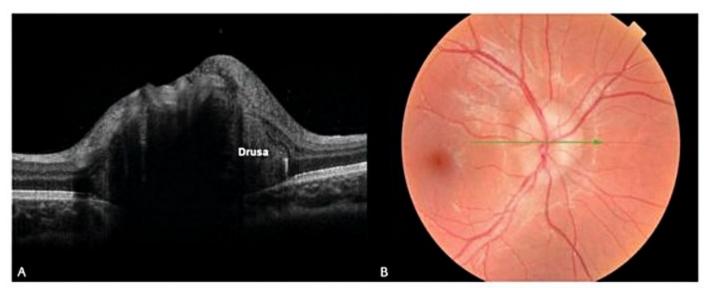


Figura 2. (A) Corte horizontal utilizando a tomografia de coerência óptica evidenciando elevação do disco óptico e presença de material com refletância aumentada correspondente à drusa (indicado na foto). (B) Fotografia do fundo do olho mostrando o aspecto da drusa (à direita) e indicando o local do corte horizontal estudado pela tomografia de coerência óptica.

Causa de pseudoedema de papila	Características clínicas
Drusas de nervo óptico	Acuidade em geral preservada, defeitos de campo variáveis. Geralmente bilateral, mas pode ser unilateral. Papila elevada, de limites imprecisos, aspecto bocelado, boa visibilização do trajeto dos vasos Podem ser expostas em algum ponto do disco facilitando a identificação
Hipoplasia do nervo óptico	Acuidade visual geralmente baixa, defeitos de campo visual variável. Disco pequeno, halo hipopigmentado peripapilar (sinal do duplo anel). Pode haver associação com anomalias intracranianas e sistêmicas, especialmente a agenesia do septo pelúcido
Papila inclinada	Aspecto ovalado e oblíquo da papila com maior diâmetro na horizontal. Saída nasal dos vasos (situs inversus), afilamento inferonasal do epitélio pigmentar e coroide. Defeito campimétrico pode ser refracional
Disco congenitamente cheio	Disco óptico pequeno, com discreto velamento dos seus bordos. Função visual normal
Fibras de mielina	Persistência de mielina na retina peripapilar pode confundir com borramento de papila
Remanescentes gliais	Remanescente de tecido glial embrionário pode causar borramento dos limites da papila

Afecção	Aspecto oftalmoscópico	Função visual	Outros dados
Neurite óptica	Edema geralmente discreto Exsudatos retinianos na neurorretinite Fundo de olho normal na forma retrobulbar	Pode ser acometida de forma sutil ou grave, com escotomas centrais ou cecocentrais. Diminuição da visão de cores	Defeito pupilar aferente relativo, dor ocular e periocular que piora a movimentação ocular, pode haver percepção alterada dos objetos em movimento (fenômeno de Pulfrich) ou piora dos sintomas com exercício ou da temperatura corpórea (sinal de Uhthoff)
Neuropatia óptica isquémica	Edema de disco pálido difuso ou setorial, geralmente com hemorragias em chama de vela; mais tarde evolui para atrofia do nervo óptico. Discos pequenos na forma não arterítica	Na NOIA-A, a perda visual é devastadora e pode acometer rapidamente o outro olho Presença de escotomas altitudinais	Defeito pupilar aferente relativo. Na NOIA-A artéria temporal palpável e dolorosa, cefaleia, claudicação de mandibula, hiperestesia de couro cabeludo, polimialgia reumática, febre baixa, emagrecimento, anemia normocrômica e normocítica, VHS e PCR aumentados
Neuropatias ópticas compressivas	O nervo óptico pode estar normal, pálido ou edemaciado. Presença de shunts optocoroidais no meningioma da bainha do nervo	Perda visual variável, discreta ou grave, com escotomas centrais ou cecocentrais	Defeito pupilar aferente relativo, pode haver proptose ou não Exames de neuroimagem evidenciam a lesão
Neuropatias tóxicas	O nervo óptico pode estar pálido difusamente ou no setor temporal, ou mesmo de aspecto normal	Perda visual variável. Com escotomas centrais ou cecocentrais bilaterais, redução na visão de cores	História de contato com drogas, medicações ou exposição a metais pesados
Neuropatias carenciais	Geralmente palidez no setor temporal bilateral	Perda visual variável. Com escotomas centrais ou cecocentrais bilaterais, redução na visão de cores	História de tabagismo e alcoolismo ou de desnutrição, alterações nos níveis séricos de vitaminas B ₁ , B ₁₂ e folato
Neuropatias heredodegenerativas	Neuropatia óptica de Leber: pseudoedema e vasos telangiectásicos na fase inicial Atrofia óptica após algumas semanas Atrofia óptica dominante: palidez temporal bilateral	Leber: perda visual grave (20/200 a conta dedos), escotomas centrais e cecocentrais. Atrofia óptica dominante: perda leve a moderada (20/40 a 20/200) Pequenos escotomas e redução na visão de cores	História familiar positiva Identificação da mutação mitocondrial no caso da doença de Leber
Trauma do nervo óptico	Nervo óptico de aspecto normal nas fases iniciais que evolui com palidez após 5 ou 6 semanas	Perda visual variável, depende da gravidade do trauma. Defeito pupilar aferente	A TC pode evidenciar fratura na região do canal óptico
Edema de papila na hipertensão intracraniana	Bilateral, mas pode ser assimétrico Hiperemia e hemorragias peripapilares são comuns. Ausência do pulso venoso Pode haver exsudatos, atrofia e sinais de gliose nos casos crônicos	Obscurecimentos transitórios da visão Acuidade e campo preservados nas fases iniciais, mas reduzidos nos casos crônicos	Diplopia, cefaleia, náuseas e vômitos, zumbido, alterações do nível de consciência

Uma das principais causas de edema de papila é a hipertensão intracraniana, que nesse caso é denominada papiledema. Estudos experimentais mostraram que o papiledema se desenvolve na hipertensão intracraniana quando existe transmissão da pressão ao longo da bainha do nervo óptico. Além disso, o papiledema só se desenvolve quando existem células ganglionares retinianas presentes, uma vez que o bloqueio do fluxo axoplasmático dessas fibras é etapa fundamental do desenvolvimento. Não há, portanto, papiledema em casos de atrofia óptica grave.

Clinicamente, o papiledema pode ser inicial, bem desenvolvido, crônico ou atrófico (Figura 4). O Quadro 5 resume as características oftalmoscópicas de cada uma das fases do papiledema. Além dessas características clínicas, o papiledema pode ser diferenciado de outras formas de edema de papila pelo fato de ser bilateral e preservar a visão quando comparado com outras afecções do nervo óptico causadoras de edema de papila. No entanto, embora na maioria dos casos o papiledema seja bilateral, pode também ser unilateral ou muito assimétrico, já documentados na literatura⁴. O mecanismo exato para explicar esta ocorrência incomum é, no entanto, desconhecido.

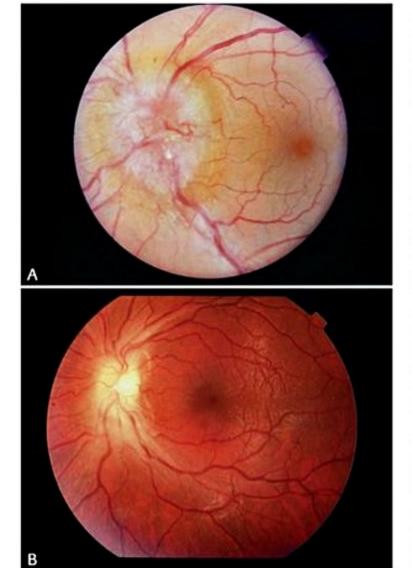


Figura 4. (A) Papiledema crônico. (B) Papiledema atrófico.

Fases do papiledema	Características clínicas	
Papiledema inicial	Hiperemia do disco, borramento da camada de fibras peripapilar, edema do disco óptico que se inicia geralmente no polo inferior, seguido do superior, do bordo nasal e por fim do setor temporal da papila. Pode haver hemorragias	
Papiledema bem desenvolvido	Edema mais óbvio. Veias ingurgitadas. Hemorragias em chama de vela. Pode haver formação de microaneurismas e dilatação capilar. Vasos superficiais obscurecidos ao cruzar as margens do disco. Pode haver exsudatos algodonosos, dobras retinianas circunferenciais (linhas de Paton) e dobras de coroide	
Papiledema crônico	Hemorragias e os exsudatos geralmente desaparecem. Edema se torna mais arredondado. A escavação fisiológica central se torna obliterada e pequenos exsudatos duros podem aparecer na superfície	
Papiledema atrófico	Disco óptico atrófico. Estreitamento e embainhamento dos vasos retinianos. Palidez de papila associado à redução do edema. Alterações pigmentares circunferenciais na retina peripapilar	

A avaliação da função visual também é um elemento importante na diferenciação do papiledema e outras formas de edema de papila. Em uma fase inicial, o papiledema se caracteriza por função visual preservada, observando-se apenas aumento da mancha cega ao exame campimétrico e acuidade visual normal. Quando questionados, ou mesmo espontaneamente, muitos pacientes referem obscurecimentos transitórios da visão com duração de alguns segundos, mas de início, em geral, não existe déficit visual permanente. No entanto, quando o papiledema persiste por tempo prolongado ou, ainda, quando a elevação da pressão intracraniana é muito acentuada, pode haver perda importante da função visual. Isto ocorre especialmente no pseudotumor cerebral, em que a hipertensão intracraniana é bem tolerada por períodos prolongados. Nesses casos, o exame campimétrico é extremamente importante. Além do aumento da mancha cega, observa-se contração difusa das isópteras e a retração nasal inferior, e ainda escotomas arqueados (Figura 5). É importante salientar também que a perda de acuidade visual é uma alteração tardia e que esses pacientes devem ser monitorados com exames dos campos visuais periódicos5,6.

O tratamento do papiledema deve ser dirigido à causa da hipertensão intracraniana, particularmente nos pacientes com processos expansivos e hidrocefalia. Naqueles com síndrome do pseudotumor cerebral, é necessário tratamento clínico no sentido de reduzir a hipertensão intracraniana com acetazolamida e redução de peso (no caso de pacientes obesos). Quando existe perda visual a despeito do tratamento clínico, pode ser feito um tratamento cirúrgico com fenestração da bainha do nervo óptico ou derivação lomboperitoneal⁵.

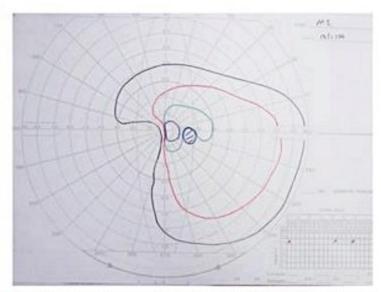


Figura 5. Constrição difusa do campo visual mais acentuada no setor nasal em paciente com papiledema.

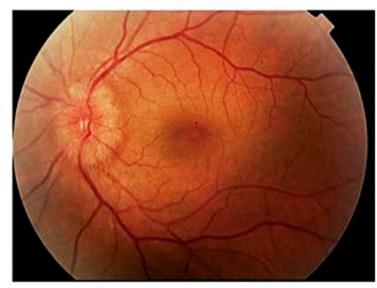


Figura 6. Papilite.

Neurite óptica

Neurite óptica é a denominação utilizada para designar um grupo de neuropatias ópticas nas quais ocorre inflamação, infecção ou desmielinização envolvendo o nervo óptico. A neurite óptica pode ser o resultado de processos infecciosos e inflamatórios como sífilis e sarcoidose, mas geralmente é de causa autoimune, resultante de evento desmielinizante do nervo óptico. A da neurite óptica é um fator de risco bem conhecido para esclerose múltipla (EM), uma vez que mais de 50% destes casos evoluem para EM anos após a neurite óptica^{7,8}.

De acordo com os achados oftalmoscópicos, a neurite óptica pode ser subdividida em papilite, neurorretinite e neurite retrobulbar. O fundo de olho é normal na forma retrobulbar, enquanto o edema de papila está presente nas outras duas formas. Na neurorretinite, há sinais inflamatórios, como edema e exsudatos, que se estendem francamente para a retina peripapilar, especialmente na região macular.

Em geral, a neurite óptica acomete mulheres, entre 20 e 50 anos, mas pode acometer homens e indivíduos de qualquer faixa etária. Caracteriza-se pela perda visual unilateral, de rápida instalação e podendo acentuar-se nos dias subsequentes. A maioria dos pacientes queixa-se de dor ocular ou retrobulbar, exacerbada por movimentação ocular. Ao exame oftalmológico do olho acometido, observa-se um defeito pupilar aferente relativo à fundoscopia, edema de papila (Figura 6), no caso das papilites, e edema e exsudatos retinianos na neurorretinite (Figura 7) e fundo de olho normal nas neurites retrobulbares. Palidez de papila também pode ser encontrada nos pacientes com episódios prévios de neurite óptica.

A neurite óptica geralmente é unilateral, embora possa acometer o olho contralateral em uma segunda crise, algum tempo depois. O grau de perda visual varia muito desde alterações discretas até a ausência de percepção luminosa. O embaçamento visual é descrito como difuso, mas observa-se predomínio na região central. Quase to-



Figura 7. Neurorretinite.

dos os pacientes apresentam alterações na visão de cores e redução da sensibilidade ao contraste. O campo visual mostra defeitos que predominam nessa região com escotomas centrais e paracentrais, com ou sem extensão para a periferia.

A RM é um dos métodos complementares de diagnóstico mais importante na conduta de um paciente com neurite óptica, pois não apenas pode identificar alterações sugestivas de desmielinização do nervo óptico, como também possibilita a investigação de possíveis placas desmielinizantes presentes na substância branca periventricular ou em outro sítio do sistema nervoso central durante o ataque da neurite óptica. Vários trabalhos já foram publicados mostrando que a presença de anormalidades na RM durante a neurite óptica aumenta a chance de desenvolvimento de EM no futuro.

O tratamento da neurite óptica idiopática ou associada à doença desmielinizante geralmente é feito com corticosteroides endovenosos em altas doses (metilprednisolona 250 mg, 4 ou 3x/dia), por três a cinco dias, seguido de corticoterapia oral (prednisona 1 a 2 mg/kg/dia), por mais 11 dias. A melhora da visão é rápida, e quando não ocorre deve-se suspeitar de outro tipo de afecção do nervo óptico10. Mesmo sem tratamento, existe tendência da melhora espontânea e, em casos leves, pode ser questionado o tratamento endovenoso. Pode haver novas crises de neurite óptica algum tempo depois, mas é excepcional que os pacientes fiquem dependentes de tratamento. Isto ocorre, no entanto, em algumas formas de neurite óptica recorrentes que podem ser isoladas, associadas à neuromielite óptica (doença de Devic) ou outras doenças autoimunes. Nos pacientes nos quais haja associação com doença desmielinizante, atualmente se preconiza o uso crônico de interferon-beta para reduzir a chance de progressão da doença8.

Neuropatia óptica isquêmica anterior

Neuropatia óptica isquêmica (NOI) é um termo genérico usado para se referir a qualquer neuropatia óptica que possa ter causa isquêmica. Essa entidade pode ser dividida de acordo com o segmento acometido do nervo óptico: anterior ou posterior. A neuropatia óptica isquêmica anterior (NOIA) ocorre em 90% dos casos de isquemia do nervo óptico⁷. A NOIA acomete indivíduos de ambos os sexos, com idade preferencial entre 45 e 80 anos, e causa perda súbita e indolor da acuidade visual, acompanhada por alterações campimétricas, geralmente altitudinais, e defeito pupilar aferente no olho acometido¹¹.

A NOIA pode ser classificada em: forma arterítica (NOIA-A), que pode ser causada por diversas vasculites, sendo a mais frequente a arterite de células gigantes, e forma não arterítica (NOIA-NA), que não é relacionada àquelas arterites. A forma não arterítica pode ainda ser subdividida em dois grupos: o idiopático, no qual a etiologia é indeterminada; e o grupo de causas determinadas, nos quais uma condição patológica, como distúrbios hemodinâmicos e hematológicos, hipertensão maligna, enxaqueca e vasculopatia por irradiação pode ser relacionada diretamente ao desenvolvimento da afecção. Portadores de hipertensão arterial (exceto hipertensão maligna) e diabete melito, com NOIA-NA, são geralmente incluídos no grupo idiopático, uma vez que essas doenças são consideradas condições associadas e fatores predisponentes e não causas diretas da NOIA11.

Acredita-se que a NOIA-A seja causada pela oclusão das artérias ciliares posteriores curtas, que algumas vezes se associa à oclusão da artéria central da retina. Por outro lado, a fisiopatogenia na NOIA-NA não é conhecida na totalidade. Embora a oclusão das artérias ciliares posteriores curtas por trombo ou êmbolo seja possível, acredita-se que a hipoperfusão temporária dos vasos nutrientes das porções anteriores do nervo óptico e coroide peripapilar seja o mecanismo fisiopatogênico mais comum.

O edema de papila ocorre na fase aguda da NOIA e pode ser difuso ou setorial. Quando difuso, pode ser acentuado ou discreto. Quando setorial, o edema de papila geralmente corresponde ao defeito campimétrico observado. O edema pode ser pálido ou hiperêmico embora o edema pálido seja mais comum, especialmente na NOIA- -A. Na maioria dos casos, hemorragias em chama de vela estão presentes no disco óptico ou retina peripapilar (Figura 8). Além disso, exsudatos algodonosos podem estar presentes e as arteríolas retinianas geralmente mostram estreitamento focal ou difuso. Em algumas semanas o edema de papila regride seguido de palidez papilar difusa ou setorial. O diagnóstico geralmente é feito pela história de baixa visual súbita em indivíduos idosos auxiliado pelo exame de campo visual. A angiofluoresceinografia pode auxiliar no diagnóstico especialmente da forma arterítica da doença, na qual se observa atraso e falha no enchimento do disco óptico e coroide peripapilar. Na forma não arterítica, pode-se também demonstrar áreas focais de atraso no enchimento do disco óptico, embora deva ser ressaltado que tais alterações são difíceis de demonstrar quando não se realiza de maneira adequada fotografias nos tempos precoces da angiofluoresceinografia.

Na maioria dos casos, não há sintomas precedendo à perda visual, mas naqueles com arterite temporal pode haver obscurecimentos transitórios da visão alguns dias antes da perda. O exame do campo visual mostra defeito que em geral é do tipo altitudinal (defeito que respeita o meridiano horizontal, mais comumente acometendo o campo visual inferior) (Figura 9). Outras alterações campimétricas também são possíveis como os escotomas centrais, os defeitos arqueados ou a constrição difusa do campo visual.

O edema de papila geralmente cede após algumas semanas sendo substituído por atrofia óptica em graus variáveis dependendo da gravidade do quadro isquêmico. Em geral, a perda visual é permanente, e maior ênfase deve ser dada à detecção da arterite temporal e de fatores de risco para arteriosclerose no sentido de reduzir a chance de acometimento do olho contralateral.



Figura 8. Edema de papila e hemorragias peripapilares em paciente com neuropatia óptica isquêmica anterior.

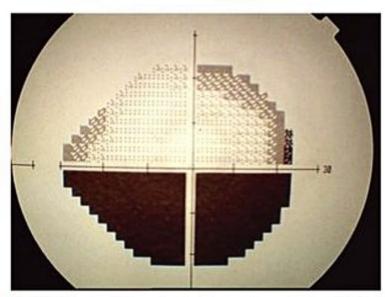


Figura 9. Perda de campo no setor inferior (defeito altitudinal inferior) em paciente com neuropatia óptica isquêmica anterior.

Comumente, na NOIA arterítica, a velocidade de hemossedimentação e a proteína C reativa apresentam-se aumentadas como evidência do processo inflamatório sistêmico causador da doença; entretanto, valores normais desses marcadores não excluem a doença12. Por ser considerada uma urgência médica, a NOIA arterítica deve ser tratada o mais rapidamente possível após a suspeita. O tratamento é feito em caráter de urgência, por meio de corticosteroide, por via oral ou endovenosa. O objetivo do tratamento é impedir o infarto do nervo óptico contralateral, que pode ocorrer em até 50% dos casos não tratados¹³.

Uma biópsia da artéria temporal confirma o diagnóstico, mas a sua realização não deve impedir a introdução do tratamento adequado (pode ser realizada até algumas semanas após o início do tratamento).

A NOIA não arterítica apresenta também perda visual unilateral, em geral indolor e sem sintomas premonitórios, além de edema do nervo óptico do olho acometido. Ataca preferencialmente indivíduos entre 50 e 60 anos. Diferentemente da forma arterítica, a não arterítica não apresenta uma etiologia bem definida para o infarto do nervo óptico. Segundo o IONDT (Ischemic Optic Neuropathy Descompresion Trial)14, 60% dos pacientes com NOIA não arterítica apresentam fatores de risco ou condições associadas como hipertensão arterial ou diabete melito. Existem fatores anatômicos predisponentes para a NOIA-NA, que ocorrem com mais frequência em pacientes com disco óptico pequeno, geralmente sem escavação fisiológica15, que se acredita ser um fator predisponente da afecção 16. O principal diagnóstico diferencial é feito com a neurite óptica, baseando-se nos dados semiológicos como idade, forma de instalação da perda visual, tipo de defeito de campo visual e presença de dor ocular associada.

Não há tratamento comprovadamente eficaz para a NOIA não arterítica embora muitos autores utilizem corticosteroides na fase aguda da doença. Melhora parcial da função visual ocorre em torno de 30 a 40% dos casos. Recentemente, Hayreh e Zimmerman analisaram a evolução de 693 olhos acometidos de NOIA-NA, 364 destes receberam tratamento corticosteroide na fase aguda e 332 não foram tratados. A análise da evolução dos casos evidenciou que houve melhora em maior número naqueles que receberam tratamento corticosteroide quando comparado com os demais17. Esses dados reforçam a prática corrente de se utilizar corticosteroide por via oral na fase aguda da doença, enquanto ainda existe edema de papila, desde que não existam contraindicações sistêmicas para tal. Alguns autores sugerem o uso de ácido acetilsalicílico para diminuir a chance de um episódio acometer o olho contralateral, entretanto essa proteção mostrou-se eficaz apenas em curto prazo^{7,11}. Episódio de NOIA não arterítica no olho contralateral pode ocorre em torno de 15% dos pacientes em um seguimento de 5 anos da doença18.

Considerações finais

As afecções do nervo óptico são extremamente importantes pela gravidade, diversidade de diagnóstico e associações sistêmicas, neurológicas e oculares que apresentam. Assim as implicações visuais e sistêmicas decorrentes do diagnóstico de neurite óptica, neuropatia óptica isquêmica, edema de papila da hipertensão intracraniana e edema de papila das neuropatias compressivas etc. diferem radicalmente umas das outras quanto às associações com outras condições clínicas e quanto à evolução da perda visual como foi aqui apresentado. O médico generalista deve, portanto, ter as noções fundamentais dos tipos de afecções, principais achados clínicos e principais causas para orientar adequadamente a investigação diagnóstica e o tratamento a ser instituído nos pacientes acometidos pelas doenças dos nervos ópticos.

Referências bibliográficas

- Miller N, editor. Walsh and hoyt's clinical neuro-ophthalmology. Vol. 1. Baltimore: Williams & Wilkins; 1982. pp. 343-73.
- Brodsky M. Congenital optic disc anomalies. In: Taylor D, Hoyt C, editors. Pediatric ophthalmology and strabismus. 3rd ed. Baltimore: Elsevier-Saunders; 2005.
- Kurz-Levin MM, Landau K. A comparison of imaging techniques for diagnosing drusen of the optic nerve head. Arch Ophthalmol. 1999;117(8):1045-9.
- Monteiro MI., Hoyt WF, Imes RK, Narahara M. Unilateral papilledema in pseudotumor cerebri. Arq Neuropsiquiatr. 1985;43(2):154-9.
- Monteiro MLR. Sindrome do pseudotumor cerebral. In: Rodrigues-Alves CA, editor. Neuroftalmologia. São Paulo: Roca, 2000.
- Monteiro MLR, Perda visual na síndrome do pseudotumor cerebral, Arg Bras Oftalmol. 1994;57:122-5.
- Miller NR, Newman NJ, Hoyt WF, Walsh FB. Walsh and Hoyt's clinical neuroophthalmology. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998.
- Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. N Engl J Med. 2006;354(12):1273-80. Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, Miszkiel KA, Thompson AJ, Plant GT, Mill-
- er DH. Is the frequency of abnormalities on magnetic resonance imaging in isolated optic neuritis related to the prevalence of multiple sclerosis? A global comparison. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77(9):1070-2.
- Beck RW. The optic neuritis treatment trial. Arch Ophthalmol. 1988;106(8):1051-
- 11. Monteiro MLR. Neuropatia óptica isquêmica. In: Rodrigues-Alves CA, editor. Neuroftalmologia. São Paulo: Roca, 2000.
- 12. Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Ann Intern Med. 2003;139(6):505-15.
- 13. Brownstein S, Nicolle DA, Codere F. Bilateral blindness in temporal arteritis with skip areas. Arch Ophthalmol. 1983;101(3):388-91.

- Characteristics of patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy eligible for the Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial. Arch Ophthalmol. 1996;114(11):1366-74.
- Monteiro ML. Anterior ischemic optic neuropathy: a comparison of the optic disc area of patients with the arteritic and non-arteritic forms of the disease and that of normal controls. Are Bras Oftalmol. 2006;69(6):805-10.
- of normal controls. Arq Bras Oftalmol. 2006;69(6):805-10.

 16. Burde RM. Optic disk risk factors for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol. 1993;116(6):759-64.
- Hayreh SS, Zimmerman MB. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: role of systemic corticosteroid therapy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2008; 1029-46.
- Newman NJ, Scherer R, Langenberg P, Kelman S, Feldon S, Kaufman D, Dickersin K; Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group. The fellow eye in NAION: report from the ischemic optic neuropathy decompression trial follow-up study. Am J Ophthalmol. 2002;134(3):317-28.

Distúrbios da Motilidade Ocular Extrínseca

10

Mariza Polati Iara Debert

SUMÁRIO

Introdução, 63

Anatomia e fisiologia dos músculos extraoculares, 63 Distúrbios da motilidade ocular extrínseca, 63

Ambliopia, 64

Desvios oculares, 64

Pseudoestrabismo, 66

Nistagmos, 66

Diagnóstico e exames complementares, 67

Tratamento, 67

Considerações finais, 68

Referências bibliográficas, 68

Introdução

Para a melhor compreensão dos distúrbios da motilidade ocular extrínseca, faz-se necessário o conhecimento de alguns conceitos básicos sobre os mecanismos que regem a percepção visual ou que possam impedir o correto desenvolvimento da visão, como também de alguns aspectos de anatomia e fisiologia dos músculos extraoculares.

Ao nascimento, a acuidade visual da criança é muito baixa, pois a área macular não está completamente desenvolvida e ainda não houve estimulação das funções visuais. Nas primeiras semanas de vida, ocorre o desenvolvimento estrutural da área macular, e o resultado desse processo é a condensação de maior número de cones (fotorreceptores responsáveis pela visão nítida) na fovéola do que no restante da retina. Essa é a base estrutural para que a visão se desenvolva normalmente.

Simultaneamente, com a estimulação luminosa, desencadeia-se o rápido desenvolvimento das vias visuais, pelas quais transitam os estímulos recebidos na retina até o córtex visual (occipital), estabelecendo-se então as sinapses. O uso da função visual é essencial para que esses contatos intercelulares se desenvolvam: se as sinapses não são utilizadas e a quantidade de neurotransmissores permanece pequena, o amadurecimento do sistema não se processa normalmente. Para fixar um objeto de interesse, os olhos precisam fazer um movimento coordenado na sua direção. Ao nascimento, os movimentos oculares são em ressalto e muito mal controlados. Porém, já existe o reflexo de fixação, presente a partir da 33ª semana de gestação. O recém-nascido consegue fixar objetos e segui-los, quando o movimento de deslocamento é lento e no plano horizontal. Os movimentos de acompanhamento vertical surgem a partir da 4ª à 8ª semana de vida. O alinhamento ocular é mantido por conta da visão binocular (fusão) e do equi-líbrio das forças motoras, representadas pelos músculos extraoculares e por todo o sistema neuro-oculomotor.

Nos primeiros 6 meses de vida, desvios esporádicos dos olhos são comuns e não são considerados anormais na maioria das vezes, e isso acontece porque o reflexo de fusão ainda não está maduro, o que se completa no 6º mês. Nessa fase, deve ser considerado anormal todo desvio constante ou muito frequente. Após o 6º mês, qualquer tipo de desvio é anormal.

Se os olhos estão apropriadamente alinhados e um objeto é fixado com os dois olhos, sua imagem será recebida em áreas correspondentes na retina dos dois olhos. Apesar da presença de duas imagens fisicamente separadas, somente um objeto será percebido pelo observador. A fusão dessas duas imagens em uma única imagem tridimensional é realizada pelas células corticais que estão conectadas com as vias visuais dos dois olhos. Quando há fusão, diz-se que há visão binocular. Essa função visual se desenvolve a partir do 1º mês de vida e se completa no final do 6º mês.

Anatomia e fisiologia dos músculos extraoculares

Os músculos extraoculares podem ser visualizados na Figura 1 e suas respectivas funções e inervação estão apresentadas no Quadro 1.

Distúrbios da motilidade ocular extrínseca

Quando há algum distúrbio da motilidade ocular extrínseca e uma perturbação da visão binocular, o sistema

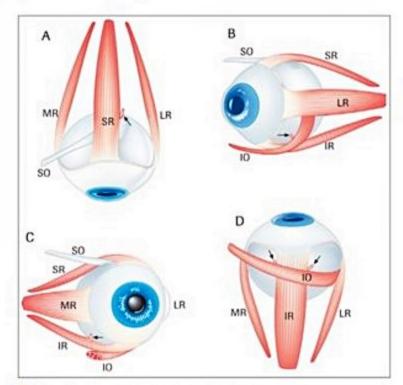


Figura 1. Musculatura ocular extrínseca.

IO: músculo obliquo inferior; IR: músculo reto inferior; LR: músculo reto lateral; MR: músculo reto medial; SO: músculo obliquo superior; SR: músculo reto superior.

Músculos extraoculares		Ação	Inervação
Retos horizontais	Reto medial	Adução	III nervo craniano (oculomotor)*
	Reto lateral	Abdução	VI nervo craniano (abducente)
Retos verticais	Reto superior	Elevação (ações secundárias: inciclodução e adução)	III nervo craniano (oculomotor)*
	Reto inferior	Abaixamento (ações secundárias: exciclodução e adução)	III nervo craniano (oculomotor)*
Oblíquos	Oblíquo superior	Inciclodução (ações secundárias: abaixamento e abdução)	IV nervo craniano (troclear)
	Oblíquo inferior	Exciclodução (ações secundárias: elevação e abdução)	III nervo craniano (oculomotor)*

 O III nervo ainda inerva o músculo elevador da pálpebra superior e o músculo esfincter da pupila (por meio de fibras parassimpáticas que acompanham o trajeto do nervo).

visual responde diferentemente, dependendo do momento em que isso ocorre. Quando não há maturidade visual completa (crianças até 6 anos de idade), há grande risco de supressão, que é o bloqueio no córtex da imagem recebida na retina do olho desviado. Quando há maturidade visual completa, acontece a diplopia (duplicação da imagem fixada, por conta do estímulo de pontos retínicos não correspondentes, isto é, a fovéola no olho fixador e outra região retínica no olho desviado, impossibilitando a fusão das imagens).

Ambliopia

As fases mais rápidas do desenvolvimento visual ocorrem no 1º ano de vida, e os ajustes mais finos se estendem pelo período escolar. Diz-se, então, que existe um período crítico para que todas as funções visuais aconteçam, que se estende do nascimento até, mais ou menos, 7 anos de idade. Portanto, qualquer obstáculo à formação de imagem nítida na retina de um ou dos dois olhos pode prejudicar essa evolução. Ambliopia é definida como baixa de acuidade visual em um olho cujas vias ópticas estejam anatomicamente normais. Ocorre por estímulo visual inadequado durante a fase de desenvolvimento crítico da visão. Sua incidência é estimada em 3 a 4% da população e é a principal causa de baixa visual tratável na infância, por isso a importância do seu diagnóstico e tratamento precoces.

As causas de ambliopia são:

- Estrabismo: quando existe supressão da informação visual que chega do olho desviado.
- Anisometropia: quando há diferença grande de erro refracional entre um olho e outro. Essa diferença da qualidade das imagens que chegam dos dois olhos impede que elas sejam fundidas no córtex occipital, com consequente supressão da informação do olho que apresenta maior ametropia.
- Privação: quando a transparência dos meios está alterada, o estímulo visual não chega até a retina (p. ex., opacidades corneanas, catarata congênita).

Desvios oculares

Quando há alteração sensorial ou no funcionamento dos músculos oculares, seja de ordem neurológica, ou muscular, tem-se um desvio ocular, mais conhecido como estrabismo.

A incidência de estrabismo na população geral é de 3,7% para as heterotropias, que são os desvios manifestos. Entretanto, a incidência de heteroforias, que são os desvios latentes, é bem maior, incidindo em cerca de 16% da população.

Os esodesvios (desvios convergentes) são o tipo de estrabismo mais frequente, representando cerca de 60% dos casos. As exotropias (desvios divergentes) e os desvios verticais (hiper/hipotropia) e torcionais (ciclotropias) compõem os 40% restantes dos estrabismos.

Esodesvios

São as formas mais comuns de desvio na infância. Tratam-se de desvios convergentes dos olhos que podem ser causados por fatores acomodativos/refracionais (mais frequentes), inervacionais, mecânicos, refrativos e genéticos.

 Esotropia congênita/infantil: esodesvio que surge do nascimento até 6 meses de vida (congênita) e dos 6 meses até 1 ano de idade (infantil). Geralmente, não tem associação com outras doenças sistêmicas. Pode ocorrer ambliopia, que deve ser tratada tão logo seja feito o diagnóstico. Para os desvios moderados a grandes, preconiza-se correção cirúrgica após os 6 meses e antes dos 2 anos de idade, com o objetivo de obter-se melhor prognóstico sensório-motor¹² (Figura 2).

■ Esotropia adquirida: esodesvio que se desenvolve após 1 ano de idade. Na maioria dos casos, a causa está relacionada a hipermetropia não corrigida: o componente acomodativo do defeito de refração estimula de forma anormal a convergência, desencadeando o desvio convergente. Portanto, todo erro refracional obtido a partir de refração sob cicloplegia deve ser corrigido (hipermetropia maior que + 1,50DE). Desvios residuais que persistem, apesar do uso da correção óptica, podem necessitar correção cirúrgica (Figura 3).

Exodesvios

A maioria dos exodesvios se desenvolve antes dos 4 anos de idade. Ambliopia não é frequente. Nas exotropias intermitentes, a indicação de correção cirúrgica deve ser feita se ocorrer perda gradual da visão estereoscópica ou aumento do tempo ou da frequência da fase de tropia (Figura 4).

Desvios verticais

As causas mais comuns de desvios verticais na infância são: hiperfunção primária do músculo oblíquo inferior, desvio vertical dissociado (DVD) e paralisia congênita do músculo oblíquo superior. Frequentemente, os desvios verticais estão associados aos desvios horizontais. Posição anômala da cabeça (torcicolo) e assimetria facial são possíveis achados clínicos em pacientes com desvios verticais. A causa mais comum de torcicolo na infância é de origem ocular.

Em adultos, as causas mais frequentes de desvios verticais são a orbitopatia distireoidiana e a paresia/paralisia do músculo oblíquo superior (Figura 5).

Paresias/paralisias de nervos cranianos

Levam a desvios adquiridos em adultos. A principal queixa é a percepção de diplopia, que pode ser horizontal (p. ex., III ou VI nervos cranianos) ou vertical (p. ex., IV nervo craniano).



Figura 2. Esotropia congênita.





Figura 3. Esotropia acomodativa.



Figura 4. Exotropia.



Figura 5. Hipertropia.

- III nervo (oculomotor): o quadro clínico caracteriza-se por exotropia; limitação de adução, elevação e abaixamento do olho; ptose; e, se houver acometimento concomitante das fibras parassimpáticas que acompanham o III nervo, midríase. As causas mais frequentes são lesões vasculares (p. ex., aneurismas), neoplasias intracranianas, isquemia (p. ex., diabete melito) e traumatismos cranioencefálicos. Também pode ocorrer em quadros congênitos, nas enxaquecas oftalmoplégicas, em doenças neurológicas inflamatórias ou desmielinizantes etc.
- IV nervo (troclear): pode levar a desvios verticais ou torcionais. Clinicamente, observam-se desvio vertical e posições compensatórias de cabeça (inclinação de cabeça para o lado oposto do músculo acometido, rotação da cabeça, abaixamento do mento). Suas causas mais frequentes são os quadros congênitos e os traumatismos cranioencefálicos.
- VI nervo (abducente): apresenta-se com esotropia e limitação da abdução. As etiologias mais frequentes são doenças microvasculares (diabete melito, vasculites), hipertensão intracraniana, doenças desmielinizantes, traumatismo na base do crânio e, muito raramente, o quadro pode ser congênito.

Outras formas de estrabismo

- Síndrome de Brown: ocorre restrição da elevação do olho em adução por alteração no tendão do músculo oblíquo superior, nem sempre havendo desvio vertical na posição primária do olhar.
- Síndrome de Duane: pode estar associada a defeitos sistêmicos como déficits auditivos, malformação das orelhas e deformidades espinhais. Existem três tipos clínicos identificados, caracterizados por dificuldade de abdução (tipo 1), o mais frequente e mais comum em mulheres; dificuldade de adução (tipo 2); ou dificuldade tanto da abdução como da adução (tipo 3). A etiopatogenia está relacionada à agenesia do núcleo do VI nervo craniano (abducente). O músculo reto lateral recebe inervação anômala de ramos do III nervo craniano (oculomotor), com consequente cocontração dos dois músculos retos horizontais na tentativa de movimentação ocular, o que explica as limitações da adução, da abdução ou de ambas.
- Sequência de Möbius: caracteriza-se por paralisia congênita do VI e VII nervos cranianos, associada a microglossia, deformidade da orelha, sindactilia, agenesia do músculo peitoral, nanismo, anomalias do tronco encefálico, hipogonadismo e pé torto congênito.
- Miopatia por doença tireoidiana: frequentemente, ocorrem diplopia, posição anômala da cabeça e estrabismo de grande ângulo.

Desvios variáveis e progressivos podem ser causados por doenças que acometem a junção neuromuscular. Nesses casos, deve-se lembrar de causas como miastenia grave, oftalmoplegias progressivas, doenças desmielinizantes, entre outras.

Pseudoestrabismo

Os pacientes com epicanto ou distância interpupilar pequena podem dar a falsa impressão de possuírem esodesvios. Por outro lado, distâncias interpupilares grandes são confundidas com exotropias e assimetrias faciais podem simular desvios verticais (Figura 6).

Nistagmos

Nistagmo é um movimento ocular anormal que traduz a impossibilidade de fixar o olhar. É movimento repetitivo rítmico que pode ser pendular (movimento de ida e volta de mesma velocidade e amplitude) ou em ressalto ou tipo jerk (velocidade e amplitude diferentes). Pode ser manifesto ou latente e, em geral, vem associado a distúrbios da acuidade visual.

■ Síndrome do nistagmo infantil: a causa mais comum é sensorial, mais frequentemente relacionada ao albinismo e às doenças do nervo óptico. Em 10% dos casos, não há causa identificável, o que se denomina nistagmo motor congênito. Esse nistagmo é do tipo pendular ou do tipo jerk, podendo ser misto. Muitas vezes, ocorre bloqueio do nistagmo em alguma posição do olhar, em geral nas posições laterais, quando o paciente assume posição compensatória da cabeça, buscando a posição de bloqueio. Para prevenir alterações musculoesqueléticas da região cervical quando há torcicolo, existem proposições cirúr-





Figura 6. Pseudoestrabismo.

gicas de alteração da posição dos dois olhos, tentando-se atingir o ponto de bloqueio para que se corrija a posição viciosa da cabeça.

Diagnóstico e exames complementares

O diagnóstico dos distúrbios da motilidade ocular extrínseca é essencialmente clínico, feito por meio de dados obtidos no exame oftalmológico geral, da análise dos movimentos mono e binoculares, das medidas dos desvios (avaliação motora)^{15,16}, e da avaliação da condição sensorial do paciente, sobre a presença de visão binocular ou de suas perturbações.

Exames de imagem são complementares, principalmente nas paresias/paralisias musculares, nos traumatismos cranioencefálicos ou orbitais, na miopatia por doença tireoidiana, em pacientes com alta miopia e desvios adquiridos, progressivos e variáveis. Os exames de tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética de crânio e órbitas permitem uma análise detalhada dos nervos oculomotores e da topografia e da forma de cada um dos músculos extraoculares, facilitando o melhor diagnóstico e a posterior programação cirúrgica para a correção do desvio (Figuras 7 e 8).

Tratamento

Correção do erro refracional

O objetivo da correção do erro refracional com óculos ou lentes de contato é a obtenção da melhor acuidade visual possível em cada um dos olhos, pois este é um fator essencial na manutenção do alinhamento ocular.

Oclusão

Visa tratar a ambliopia. A oclusão do olho com melhor visão permite um melhor estímulo visual ao olho amblíope, combatendo a supressão do olho que desvia.

Prismas

São indicados com o objetivo de tratar e compensar a diplopia, incorporados aos óculos, em pacientes com

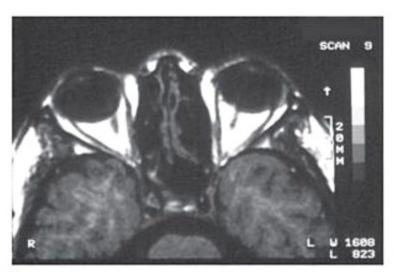
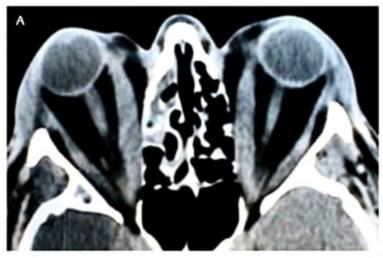


Figura 7. Ressonância nuclear magnética de órbitas.







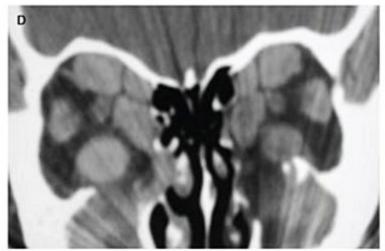


Figura 8. Tomografia computadorizada de órbitas (doença de Graves). Observar o espessamento fusiforme dos músculos.

desvios pequenos, quando não há indicação de tratamento cirúrgico.

Tratamento farmacológico

O uso de neurotoxina botulínica A é opção de tratamento, injetando-se o agente diretamente no corpo do músculo extraocular, bloqueando a transmissão neuromuscular¹⁷. O uso mais eficaz dessa substância tem sido nas paresias/paralisias agudas do VI nervo craniano, realizando-se a injeção no músculo antagonista — reto medial —, o que previne a sua contratura secundária à paralisia. Nas esotropias congênitas, pode-se também lançar mão desse procedimento para o tratamento precoce do desvio.

Tratamento cirúrgico

Os objetivos do tratamento cirúrgico dos estrabismos são: restaurar a visão binocular, eliminar a diplopia¹⁸, expandir o campo visual binocular e melhorar o desempenho visual e os fatores psicossociais²⁰.

A cirurgia pode ser realizada com anestesia tópica com colírio anestésico, retrobulbar (mais raramente) ou sob anestesia geral.

Para a correção cirúrgica dos estrabismos, são utilizados procedimentos que visam fortalecer (ressecções, avanços, transposições) ou enfraquecer (retrocessos, tenectomias, tenotomias) a ação de determinado músculo.

Potenciais complicações associadas à cirurgia de estrabismo são listadas no Quadro 2.

Mais frequentes	Alinhamento insatisfatório	
	Granuloma de corpo estranho	
Incomuns	Infecção pós-operatória	
	Cisto de inclusão conjuntival	
	Fibrose da conjuntiva	
	Síndrome de aderência	
	Úlcera de córnea marginal (Dellen)	
	Diplopia	
	Modificação da posição da pálpebra	
	Alterações do erro refracional	
Raras	Perfuração escleral	
	Perda ou escorregamento de músculos	
	Isquemia de segmento anterior	
	Miotoxicidade pelo anestésico local	
	Hipertermia maligna ²¹	

Considerações finais

O conhecimento dos possíveis distúrbios da motilidade ocular extrínseca é essencial para o objetivo principal de permitir o diagnóstico precoce de alterações visuais e estrabismos com início na infância, visando à prevenção ou ao tratamento precoce da ambliopia e, consequentemente, permitindo um desenvolvimento visual adequado e o restabelecimento do equilíbrio motor.

Referências bibliográficas

- von Noorden GK. Binocular vision and ocular motility. 5.ed. St Louis: Mosby; 1996.
- von Noorden GK. Atlas of strabismus. 4.ed. St Louis: Mosby; 1983.
- Repka MX. LEO clinical topic update: pediatric ophthalmology and strabismus.
 San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 1996.
- Simons K; Committee on Vision of the National Research Council. Early visual development: normal and abnormal. New York: Oxford University Press; 1993.
- Thompson JR, Woodruff G, Hiscox FA, Strong N, Minshull C. The incidence and prevalence of amblyopia detected in childhood. Public Health. 1991;105(6):455-62.
- Simons K, Reinecke R. Ambłyopia screening and stereopsis. Symposium on Strabismus: Transactions of the New Orleans Academy of Ophthalmology. St Louis: Mosby; 1978. p.15-50.
- McNeil NL. Patterns of visual defects in children. Brit J Ophthalmol. 1955;39:688-701.
- Frandsen AD. Occurrence of squint: a clinical-statistical study on the prevalence of squint and associated signs in different groups and ages of the danish population. Acta Ophthalmol. 1960;(Suppl 62):9-158.
- Nordlow W, Joachimsson S. A screening test for visual acuity in four-year-old children. Acta Ophthalmol Scand. 1962;40:453.
- 10. Graham PA. Epidemiology of strabismus. Brit J Ophthalmol. 1974;58:224-31.
- Schutte E, Groten H, Leymann J, et al. Ophthalmic and orthoptic investigations in the kindergarten. Klin Monatsbl Augenheilkd. 1976;168:584-90.
- Ing MR. Early surgical alignment of congenital esotropia. J Pediatr Ophthalmol Strab. 1983;20:11-8.
- Ludwig IH, Parks MM, Getson PR. Long-term results of bifocal therapy for accommodative esotropia. J Pediatr Ophthalmol Strab. 1989;26:264-70.
- Isenberg S, Urist MJ. Clinical observations in 101 consecutive patients with Duane's retraction syndrome. Amer J Ophthalmol. 1977;84:419-25.
- Prism Adaptation Study Research Group. Efficacy of prism adaptation in the surgical management of acquired esotropia. Arch Ophthalmol. 1990;108:1248-56.
- Repka MX, Connett JE, Scott WE; Prism Adaptation Study Research Group. The 1-year surgical outcome after prism adaptation for the management of acquired esotropia. Ophthalmology. 1996.
- Committee on Ophthalmic Procedures Assessment. Botulinum toxin therapy of eye muscle disorders: safety and effectiveness (ophthalmic procedures assessment). San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 1989.
- Scott WE, Kutschke PJ, Lee WR. 20th annual Frank Costenbader Lecture: adult strabismus. J Pediatr Ophthalmol Strab. 1995;32:348-52.
- Wortham EV, Greenwald MJ. Expanded binocular peripheral visual fields following surgery for esotropia. J Pediatr Ophthalmol Strab. 1989;26:109-12.
- Satterfield D, Keltner JL, Morrison TL. Psychosocial aspects of strabismus study. Arch Ophthalmol. 1993;111:1100-5.
- Kaus SJ, Rockoff MA. Malignant hyperthermia. Pediatr Clin North Am. 1994;41:221-37.

Luciana Malta de Alencar Marcelo Hatanaka Mirko Babic Remo Susanna Junior

SUMÁRIO

Conceito, 69

Epidemiologia, 69

Fatores de risco, 69

Diagnóstico, 70

Pressão intraocular, 70

Nervo óptico, 71

Função visual, 71

Classificação, 71

Glaucoma primário de ángulo aberto, 71

Glaucoma de pressão normal, 72

Síndrome de dispersão pigmentar/glaucoma pigmentar, 72

Síndrome de pseudoesfoliação/glaucoma pseudoesfoliativo, 72

Glaucoma cortisônico, 72

Glaucoma por fechamento angular, 73

Fechamento angular agudo primário, 73

Glaucoma crônico de ângulo estreito, 73

Glaucoma na infância, 73

Tratamento, 74

Tratamento clínico, 74

Tratamento cirúrgico, 74

Perspectivas e considerações finais, 74

Leitura sugerida, 75

Conceito

Define-se o glaucoma como uma neuropatia óptica multifatorial, que cursa com alterações características na estrutura do nervo óptico e da camada de fibras nervosas da retina e que apresenta em fases avançadas um padrão específico de perda do campo de visão. Essa perda ocorre pela morte das células ganglionares da retina, cujos axônios formam o nervo óptico e conduzem o estímulo visual do olho para o cérebro. O glaucoma representa a principal causa de cegueira irreversível, em grande parte decorrente de diagnóstico tardio, já que a doença é em grande parte assintomática. Embora não esteja sempre elevada, a pressão intraocular é considerada o principal fator de risco para a lesão glaucomatosa, e todos os tratamentos disponíveis atualmente visam reduzi-la, mesmo quando se apresenta dentro dos limites normais.

Epidemiologia

Em 1996, uma análise envolvendo a população da América Latina estimou uma prevalência de 0,5 a 1% de indivíduos que sofrem de baixa visual grave. Embora quase 50% dos casos fossem decorrentes de catarata, o glaucoma representou a principal causa de cegueira irreversível. A Organização Mundial da Saúde estimou em 2010 que existiam no mundo inteiro 44,7 milhões de pessoas com glaucoma de ângulo aberto e 15,7 milhões com glaucoma de ângulo fechado. No entanto, apesar da prevalência menor, estima-se que 50% dos casos de cegueira bilateral por glaucoma são causados pelo glaucoma de ângulo fechado. Para o ano de 2020, estima-se que existirão quase 80 milhões de pessoas com glaucoma. Se levarmos em consideração que as estatísticas sobre cegueira excluem cegueira monocular, lesão avançada do campo visual ou perda da estereopsia, esse quadro torna-se ainda mais preocupante. Além disso, com o envelhecimento da população, espera-se que essas taxas se elevem nos próximos anos.

Fatores de risco

Entre os principais fatores de risco para o desenvolvimento do glaucoma, temos a pressão intraocular, a idade e a etnia. A pressão intraocular é um fator causal e representa forte associação com o desenvolvimento do glaucoma e com sua piora. Alguns estudos relatam uma incidência de glaucoma de 2,6 a 3% para níveis de pressão entre 21 e 25 mmHg, 12 a 26% entre 26 e 30 mmHg e 42% para níveis acima de 30 mmHg em um período de 5 anos. Esses dados demonstram a importância da pressão intraocular como fator de risco para glaucoma. No entanto, apesar de a pressão intraocular ser um fator determinante, o limiar individual para desencadear as alterações glaucomatosas é muito variável.

A idade também é um fator muito importante relacionado com a incidência e com a progressão do glaucoma. Apesar de poder aparecer em qualquer idade, a prevalência de glaucoma é claramente maior em indivíduos acima de 40 anos de idade. De fato, o risco de desenvolver o glaucoma aumenta em 50% a cada década mais velho e pode acometer, dependendo da etnia, até 20% da população acima de 80 anos. Com o envelhecimento da população, o glaucoma será uma doença cada vez mais prevalente.

A prevalência de glaucoma é bastante variável nas diferentes etnias (Tabela 1). Estudos mostram que a prevalência de glaucoma primário de ângulo aberto é de três a quatro vezes maior em negros em relação a caucasianos. O Barbados Eye Study, por exemplo, demonstrou uma incidência cinco vezes maior de glaucoma em indivíduos negros com hipertensão ocular quando comparado a uma população branca.

Caucasianos	
Suécia	0,996
Framingham (EUA)	1,6%
Baltimore (EUA)	1,7%
Beaver Dam (EUA)	2,1%
Piraquara (Brasil)	2,1%
Afro-descendentes	
Baltimore (EUA)	5,6%
St. Lucia (West Indies)	8,896
Barbados (West Indies)	7%
Hispânicos	
LALES (EUA)	4,796
Proyecto VFR (EUA)	2%

A presença de histórico familiar positivo para glaucoma também deve ser levada em consideração, embora a relação genética ainda não esteja completamente esclarecida para a grande maioria dos tipos de glaucoma. Existem ainda outros fatores de risco específicos para determinadas formas de glaucoma, como a alta miopia no glaucoma de ângulo aberto e a hipermetropia para o glaucoma de ângulo fechado.

Diagnóstico

Pressão intraocular

Apesar de ser um fator de risco causal para o glaucoma, a pressão intraocular não pode ser usada isoladamente para o diagnóstico. A tonometria de aplanação com tonômetro de Goldmann é o método de referência para a medida da pressão intraocular. Em fisiologia, uma pressão normal seria aquela em que não há lesão do nervo óptico, conceito que leva em conta o fato de que nem todos os olhos respondem da mesma forma a diferentes níveis pressóricos. No entanto, frequentemente, quando nos referimos à pressão "normal", estamos nos baseando no conceito estatístico de dois desvios-padrão acima da pressão intraocular média para uma população que segue a distribuição gaussiana desses valores. Estudos epidemiológicos demonstram média da pressão intraocular de 15,5 ± 2,57 mmHg em indivíduos sem doença. No entanto, existem situações em que pacientes com pressão intraocular acima de 21 mmHg apresentam nervo óptico e campo visual normais, mesmo após longos períodos de acompanhamento. Esses pacientes são considerados hipertensos oculares. Por outro lado, indivíduos com pressão intraocular normal ou mesmo abaixo da média podem apresentar dano glaucomatoso em uma situação conhecida como glaucoma de pressão normal (Figura 1).

A fisiopatologia da elevação da pressão intraocular no glaucoma primário de ângulo aberto ainda não foi totalmente esclarecida. Acredita-se que, com a progressão da idade, as células da malha trabecular, que é a estrutura responsável pela drenagem do humor aquoso, sofram alterações com redução do seu funcionamento. Independentemente do nível pressórico no momento do diagnóstico, o tratamento de todas as formas de glaucoma baseia-se na redução da pressão intraocular. Diversos estudos comprovam que a manutenção constante desta em níveis mais baixos reduz as taxas de progressão da lesão do campo visual. No entanto, a despeito de medidas pressóricas dentro dos limites considerados adequados, alguns pacientes continuam a progredir. Alguns estudos sugerem que isso poderia ser resultado de picos de pressão não detectados nas medidas ambulatoriais habituais, o que pode acontecer em um terço dos pacientes com glaucoma por conta da variação da pressão intraocular que ocorre durante o dia. A avaliação dos picos pressóricos e de sua variabilidade tornou-se, portanto, obrigatória no manuseio do glaucoma. Isso é feito, por exemplo, por meio de medidas obtidas em diferentes horários ao longo do mesmo dia em um exame conhecido como curva tensional diária. Como alternativa, Susanna et al. têm proposto o teste de sobrecarga hídrica, ou simplesmente prova d'água, como exame complementar no estudo da pressão intraocular, de forma a avaliar não apenas sua variabilidade, mas também o sistema de drenagem do humor aquoso.

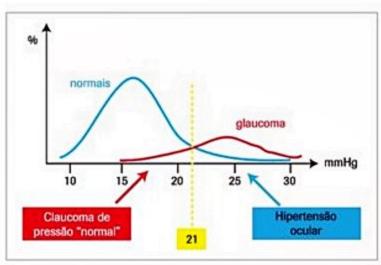


Figura 1. Distribuição da pressão intraocular na população e classificação associada.

Nervo óptico

A atrofia progressiva do nervo óptico resulta na perda irreversível da visão, causada pelo glaucoma. O termo disco óptico ou papila refere-se à porção do nervo óptico visível por meio da oftalmoscopia. Essa estrutura é o local de convergência dos axônios das células ganglionares da retina. Estes têm origem, distribuição e trajeto ordenados de forma que a perda de um feixe de fibras nervosas (com axônios de diversas células ganglionares) origina escotomas típicos detectados pelo exame de campo visual. Estimam-se um total de 693.316 a 1.158.000 de fibras axonais na cabeça do nervo óptico humano normal e uma perda natural de 4.000 a 12.000 axônios por ano com a idade. Existem duas principais teorias (não excludentes) para o desenvolvimento da lesão glaucomatosa. A teoria mecânica propõe que o aumento de pressão levaria à morte axonal por compressão direta na região da lâmina cribriforme, enquanto a teoria vascular sugere uma relação entre a atrofia óptica e anormalidades vasculares. Essas duas formas de agressão à estrutura do nervo óptico parecem ser complementares, e muito se estuda hoje sobre a redução do fluxo axoplasmático nesses axônios.

A aparência fundoscópica de uma papila normal é de um disco um pouco ovalado no sentido vertical, preenchido por um tecido com coloração vermelho-alaranjada, correspondendo à rima neural formada pelas fibras nervosas da retina. A coloração decorre da presença de capilares sanguíneos. Com a progressão do glaucoma e a morte de células ganglionares, surge um aumento na depressão central no disco óptico, que corresponde à área antes ocupada por seus axônios. Essa depressão, conhecida como escavação, é medida comparando-se com o tamanho do disco óptico, pela relação escavação/disco. Além do aumento da escavação, o glaucoma gera uma série de alterações típicas no disco óptico, com pelo menos 23 sinais clínicos descritos até o momento. Os axônios das células ganglionares podem ainda ser visualizados no seu trajeto entre a célula ganglionar da retina e o disco óptico e representam uma das dez camadas da retina, chamada camada de fibras nervosas. A avaliação minuciosa dessa camada permite também a observação de sinais precoces de lesão glaucomatosa. Acredita-se que defeitos do campo visual normalmente surgem quando cerca de 50% dessas fibras já foram perdidas.

A avaliação do disco óptico é realizada clinicamente por meio da fundoscopia. Anotações seriadas da relação escavação/disco e da presença de outros sinais glaucomatosos a cada consulta oftalmológica são importantes para o acompanhamento da doença. Entretanto, preconiza-se como método para documentação e avaliação de progressão a realização de retinografias estereoscópicas coloridas, para avaliação tridimensional da papila óptica, e de retinografias com filtro vermelho, para melhor avaliação da camada de fibras nervosas. Além da documentação fotográfica, exames de imagem subsidiários automatizados para avaliação da camada de fibras nervosas têm sido pro-

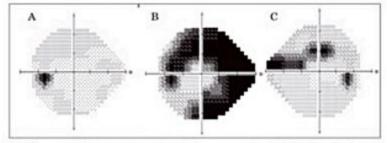
postos como métodos para auxílio no diagnóstico precoce do glaucoma.

Função visual

A realização periódica da perimetria computadorizada é considerada uma das melhores formas de acompanhamento do paciente glaucomatoso quando associada ao exame do nervo óptico, pois o glaucoma gera alterações típicas no campo visual que correspondem à lesão do feixe de fibras nervosas. Na perimetria computadorizada é apresentada ao paciente uma série de estímulos luminosos, de diferentes intensidades, em diversas localizações no campo visual, permitindo uma avaliação quantitativa da redução de sensibilidade e da extensão do campo visual acometida.

O glaucoma causa tipicamente defeitos localizados, como os escotomas paracentrais, os escotomas arqueados e os defeitos em degrau nasal. Em fases mais avançadas, com a progressão e a confluência das áreas de escotoma, a ilha de visão torna-se cada vez mais constrita, formando-se um campo tubular em que apenas a visão central é mantida, havendo a possibilidade de perda visual completa no caso de evolução da doença (Figura 2).

Importantes beneficios para o diagnóstico e o tratamento do glaucoma surgiram com a introdução da perimetria computadorizada. Entre as principais vantagens desse método destaca-se a reprodutibilidade, uma vez que a apresentação dos estímulos independe do examinador, sendo realizada de forma estática e seguindo um padrão de exame próprio do aparelho. Outras vantagens incluem a possibilidade de comparação de cada resposta do paciente a um banco de dados de pacientes normais e o menor tempo de realização do exame.



■ Figura 2. Exame automatizado de campo visual. (A) Exemplo de um campo normal de olho esquerdo (observar a mancha cega fisiológica). (B e C) Exames de um mesmo paciente com glaucoma em ambos os olhos, porém mais avançado no olho esquerdo (observar como o campo visual do olho esquerdo [B] está muito mais comprometido do que o do olho direito [C]).

Classificação

Glaucoma primário de ângulo aberto

O glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) é o mais prevalente. Os seguintes critérios são necessários para o diagnóstico: Ângulo aberto com aspecto normal e sem anormalidades oculares ou sistêmicas que justifiquem o aumento da pressão intraocular.

Defeito típico de nervo óptico ou de campo visual. Apesar de a pressão intraocular elevada ser um fator determinante, o limiar individual para desencadear as alterações glaucomatosas é muito variável, e por isso ela não constitui um critério diagnóstico. Outros fatores de risco conhecidos para o GPAA incluem idade acima de 40 anos, etnia negra, diabete melito, história familiar positiva para glaucoma e miopia. O GPAA, assim como a maioria dos tipos de glaucoma, não apresenta sintomas nas fases iniciais. Sua progressão é lenta, e a perda visual inicia-se, na grande maioria das vezes, a partir do campo periférico da visão. Dessa forma, quando há dano perceptível de visão, a doença já se encontra em uma fase de lesão avançada do nervo óptico. Na grande maioria das vezes, é detectado em consultas de rotina. Considera-se o GPAA uma doença crônica e incurável, cujo tratamento pela redução da pressão intraocular tem como objetivo principal interromper o caráter progressivo do dano glaucomatoso.

Glaucoma de pressão normal

Esse subtipo de glaucoma cursa com neuropatia óptica glaucomatosa associada a defeitos de campo visual, porém com pressão intraocular dentro dos valores considerados normais. Teorias para a ocorrência da lesão glaucomatosa na ausência de pressão elevada incluem deficiência circulatória da cabeça do nervo óptico associada a vasoespasmos e redução da velocidade de fluxo sanguíneo nesse local. Alguns fatores de risco conhecidos incluem história familiar positiva para glaucoma, sintomas vasoespásticos como fenômeno de Raynaud e enxaqueca, histórico de hipotensão ou hemorragia severa. Além disso, estudos populacionais indicam uma prevalência quase duas vezes maior de glaucoma de pressão normal em japoneses em relação ao glaucoma com pressão intraocular elevada.

Síndrome de dispersão pigmentar/glaucoma pigmentar

A síndrome de dispersão pigmentar é um distúrbio que afeta principalmente indivíduos caucasianos e míopes, duas vezes mais frequente no sexo masculino. Uma relação hereditária autossômica dominante foi demonstrada. A liberação de pigmento a partir do tecido uveal do olho faz parte do processo natural de envelhecimento. Contudo, alguns indivíduos apresentam um abaulamento posterior da íris de forma a causar seu toque com as zônulas durante os movimentos de contração e dilatação. Esse atrito causa a liberação de pigmento em maior intensidade que se acumula na malha trabecular, obstruindo a drenagem do humor aquoso. Cerca de 35% dos indivíduos com síndrome de dispersão pigmentar desenvolvem o glaucoma ao longo de um período de 5 a 35 anos. O glaucoma pigmentar ocorre principalmente em indivíduos jovens,

entre 30 e 40 anos de idade, o que aumenta o risco de perda de visão, uma vez que, nessa faixa etária, exames oftalmológicos preventivos são raros. Além disso, a presença de elevados picos pressóricos e a maior dificuldade de controle da pressão intraocular por meio do tratamento clínico convencional aumentam a gravidade desse tipo de glaucoma. Por outro lado, classicamente a elevação da pressão intraocular nesses pacientes tende a se apresentar menos grave com a progressão da idade, por menor dispersão pigmentar com o envelhecimento do cristalino.

Síndrome de pseudoesfoliação/glaucoma pseudoesfoliativo

Nesse tipo de glaucoma, embora o ângulo esteja aberto, existe uma obstrução ao escoamento do humor aquoso por depósito de material esfoliativo e pigmento na malha trabecular, levando ao aumento da pressão intraocular. Representa uma doença sistêmica em que um material fibrilar branco-acinzentado é depositado na face anterior do cristalino, na íris, no epitélio ciliar e na malha trabecular. Esse material é composto de proteína e glicosaminoglicanas, produzido por células epiteliais envelhecidas da íris, da cápsula do cristalino, do corpo ciliar e do trabeculado. A deposição de material ocorre ainda em outras partes do corpo. A síndrome de pseudoesfoliação está associada a uma mutação genética no gene LOXL1. A prevalência de glaucoma pseudoesfoliativo demonstra grande variação populacional e acomete mais frequentemente pessoas de etnia caucasiana, provenientes de países escandinavos e de origem mediterrânea. A faixa etária é mais avançada em relação ao glaucoma crônico simples, sendo comum entre 60 e 70 anos. Acredita-se que 25% das pessoas portadoras de síndrome esfoliativa desenvolvam aumento da pressão intraocular ou glaucoma. A presença da síndrome de pseudoesfoliação aumenta em seis vezes a chance de desenvolver glaucoma, chamado glaucoma pseudoesfoliativo. O risco cumulativo de desenvolver glaucoma em 5 anos é de 5%, e em 10 anos de 15%. Quando presente, o glaucoma pseudoesfoliativo tende a se apresentar com maiores níveis de pressão e maior dificuldade para seu controle clínico. O nervo óptico tem maior chance de desenvolver lesão glaucomatosa em relação a glaucoma crônico simples com níveis semelhantes de pressão intraocular.

Glaucoma cortisônico

A elevação associada ao uso de corticoesteroides pode ocorrer em indivíduos normais, associada à presença de um gene denominado TIGR (trabecular meshwork induced glucocorticoid response), mas é muito mais frequente em pacientes com glaucoma. Um estudo demonstrou que 30 a 40% dos indivíduos em uma população normal apresentavam elevação de até 6 mmHg na pressão intraocular após o uso de colírio de dexametasona 0,1%, entre eles 5% com elevação acima de 15 mmHg. Entre indivíduos portadores de glaucoma crônico simples, 96% apresen-

taram elevação da pressão intraocular de pelo menos 6 mmHg. Embora esse efeito de aumento pressórico seja observado com maior frequência com o uso tópico de corticosteroides, esse mesmo fenômeno pode ocorrer com o uso sistêmico dessas substâncias. Além disso, esse evento é proporcional à potência do corticosteroide. O aumento da pressão intraocular pode ocorrer em dias ou meses após o início da corticoterapia. Na grande maioria das vezes, a redução pressórica ocorre após a suspensão do uso, mas pode levar semanas. Alguns casos, no entanto, apresentam níveis continuadamente elevados de pressão intraocular. A cegueira associada ao glaucoma cortisônico é muitas vezes observada em pacientes que fazem automedicação sem acompanhamento.

Glaucoma por fechamento angular

O fechamento angular ocorre por aposição da íris periférica contra a malha trabecular em ângulos estreitos, com redução ou obstrução completa à drenagem do humor aquoso. O consequente aumento pressórico pode ocorrer tanto de uma forma aguda ou crônica. Embora seja menos frequente do que o glaucoma primário de ângulo aberto, representa uma forma mais agressiva de glaucoma com maior taxa de cegueira. Estima-se que em 2020 serão 21 milhões de pessoas com glaucoma primário de ângulo fechado (GPAF) contra 58 milhões com GPAA. Porém, o número de cegos será semelhante, 3,9 e 4,5 milhões de cegos por GPAF e GPAA, respectivamente. A incidência é maior em asiáticos e esquimós. São fatores de risco o sexo feminino, idade superior a 50 anos, ascendência oriental, história familiar positiva, hipermetropia, menor comprimento axial do olho e cristalino volumoso.

Fechamento angular agudo primário

Antigamente conhecido como crise de glaucoma agudo, representa um quadro súbito de dor ocular intensa,
olho vermelho e baixa de visão decorrente do edema corneano secundário ao rápido aumento da pressão intraocular. Pode ainda vir associada a cefaleia, náuseas e vômitos. A maioria dessas crises ocorre em ambientes escuros,
situação em que a íris torna-se midriática, o que aumenta seu contato com o cristalino. Esse contato impede a
passagem do humor aquoso da câmara posterior para a
anterior. O acúmulo progressivo de humor aquoso na câmara posterior empurra a íris anteriormente, obstruindo a via de escoamento do aquoso pelo contato entre a
íris periférica e a malha trabecular.

O quadro caracteriza uma verdadeira urgência oftalmológica. A demora na reversão da crise pode resultar na formação de sinéquias posteriores, uma situação em que a íris periférica adere-se à região da malha trabecular, obstruindo permanentemente a via de drenagem do humor aquoso. Além disso, o aumento da pressão intraocular pode chegar a valores acima de 60 mmHg e rapidamente causar danos irreversíveis ao nervo óptico, com comprometimento permanente da visão. A reversão da crise é feita com colírios mióticos associados a colírios hipotensores. O uso de agentes hiperosmolares por via endovenosa (manitol 20%) pode ser necessário para auxiliar na redução pressórica. Uma vez desfeito o mecanismo de bloqueio pupilar agudo, realiza-se uma iridotomia a *laser*, criando uma abertura na íris que permite a passagem direta do humor aquoso da câmara posterior para a anterior, prevenindo-se, portanto, uma nova crise. Normalmente esse procedimento também é realizado no olho contralateral.

Glaucoma crônico de ângulo estreito

Nem todos os pacientes com ângulo estreito desenvolvem crises agudas de elevação pressórica. Por conta da conformação do ângulo, alguns indivíduos apresentam formação permanente de aderências entre a íris periférica e estruturas adjacentes, levando ao aumento crônico da pressão intraocular pela obstrução ao escoamento do humor aquoso. Essas aderências também podem resultar de pequenas crises subagudas de elevação pressórica. Tais crises caracterizam-se pela visualização de halos coloridos ao redor de lâmpadas ou outros focos luminosos e pelo discreto edema corneano secundário à elevação da pressão intraocular associada à dor geralmente em peso na região do olho em crise. A predisposição anatômica ao fechamento angular pode ser detectada durante o exame de gonioscopia, e esses pacientes são encaminhados à iridotomia a laser para prevenção das crises de bloqueio pupilar.

Glaucoma na infância

Os tipos de glaucoma que surgem na infância podem ser divididos em três grupos:

A. Glaucoma congênito, no qual uma anormalidade de desenvolvimento na região do ângulo resulta em obstrução do escoamento do humor aquoso sem associação a outras anormalidades oculares ou sistêmicas.

B. Glaucoma do desenvolvimento com anomalias associadas, caracterizado por anormalidades do desenvolvimento do ângulo e presença de outras alterações oculares ou sistêmicas.

C.Glaucoma na infância secundário a outras anormalidades, como inflamação ocular e neoplasias com aumento secundário da pressão intraocular.

Um estudo que envolveu 63 casos de glaucoma na infância apresentou uma proporção de 22, 46 e 32% entre esses três grupos, respectivamente.

O glaucoma congênito é muitas vezes chamado de glaucoma congênito primário por causa da ausência de outras alterações oculares ou sistêmicas associadas. Quando os sintomas são detectados não ao nascimento, mas durante os primeiros anos de vida, pode ser chamado de glaucoma infantil. Em alguns indivíduos, as repercussões surgem entre 10 e 35 anos de idade, sendo então o glaucoma denominado juvenil. Embora a maioria dos casos seja esporádica, uma relação autossômica recessiva é descrita em cerca de 10% deles. Muitas vezes, essa condição

é detectada prontamente pelos pais por conta da opacidade corneana causada por edema e pelo aumento do globo ocular secundário à distensão, ambos pelo aumento da pressão intraocular. A tríade clássica descrita é a de fotofobia, lacrimejamento e blefaroespasmo. Assim como no glaucoma congênito primário, o glaucoma juvenil tem prognóstico bastante reservado. Contudo, o glaucoma juvenil difere quanto à hereditariedade, sendo autossômico dominante na grande maioria das vezes, o que significa um risco de 50% de desenvolvimento de glaucoma juvenil para os filhos de um dos pais afetados.

Tratamento

Os principais agentes para a redução da pressão intraocular são os betabloqueadores, os inibidores da anidrase carbônica, os agonistas adrenérgicos, os agentes colinérgicos e os análogos de prostaglandinas. À exceção da acetazolamida, um inibidor da anidrase carbônica por via oral, todas as outras medicações são utilizadas na forma de colírio. Esses colírios podem ser associados entre si para uma maior redução da pressão intraocular. Caso o tratamento clínico mostre ineficácia, outras possibilidades incluem tratamento com *laser* (trabeculoplastia a *laser*) ou procedimentos cirúrgicos.

Tratamento clínico

Agentes betabloqueadores

Considerados agentes de primeira escolha por conta do baixo custo e da boa redução pressórica, os betablo-queadores diminuem a produção do humor aquoso com consequente redução da pressão intraocular. Têm o inconveniente de apresentarem sérios efeitos adversos sistêmicos, como bradicardia, hipotensão e broncoespasmo. Dessa forma, são contraindicados para pacientes com determinadas cardiopatias e portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. Agentes betabloqueadores seletivos apresentam menor incidência de efeitos colaterais sistêmicos, mas também menor eficácia.

Análogos da prostaglandina e prostamidas

Também considerados agentes de primeira escolha pela eficácia e pela posologia (1 vez ao dia, enquanto os outros são no mínimo 2 vezes ao dia), esses agentes mais atuais aumentam a drenagem do humor aquoso por meio de uma via alternativa chamada via úveo-escleral. Apre-

sentam bons nívei principais efeitos curecimento da íri têmicos são basta

Inibidores da anidr

Esses agentes lar por meio da dir so. Os eventos adv uso da acetazolam ca utilizado por v dos níveis séricos de potássio são frequentes. Além disso, o uso crônico propicia a formação de cálculos renais. Outros efeitos sistêmicos incluem parestesias e queixas dispépticas. Todos esses efeitos adversos fazem com que a acetazolamida seja utilizada em situações especiais e por curtos períodos. A opção na forma de colírios reduz tais efeitos colaterais e fornece bons níveis de redução da pressão intraocular. As queixas mais comuns incluem sensação de boca seca e gosto amargo após a instilação.

Agonistas adrenérgicos

Age por redução da produção do humor aquoso. Alguns estudos demonstram que esses agentes também atuam melhorando a drenagem do humor aquoso. Os agentes seletivos podem causar sensação de boca seca, fadiga e cefaleia. Apresentam uma grande incidência de reação alérgica e o inconveniente de taquifilaxia, com redução progressiva de seu efeito hipotensor.

Agentes colinérgicos

A pilocarpina tem sido utilizada para o tratamento do glaucoma há mais de 100 anos. A redução pressórica decorre da melhora do escoamento do humor aquoso pela abertura da malha trabecular. Ao mesmo tempo, esse agente causa miose, o que pode prejudicar a acuidade visual em idosos com catarata. Há descrições de aumento da permeabilidade da barreira hematoaquosa, o que pode causar piora de processos inflamatórios intraoculares.

Trabeculoplastia com laser

Trata-se da aplicação de laser diretamente na malha trabecular, com o objetivo de promover uma contração localizada na malha trabecular, associada à fibrose, com separação e abertura de espaços entre as fibras trabeculares adjacentes, melhorando a drenagem do humor aquoso. Os melhores resultados foram descritos nos glaucomas de ângulo aberto, em especial no pigmentar e no pseudoesfoliativo. Os resultados em curto prazo variam de 65 a 97%. No entanto, a redução pressórica é temporária, e estimase uma redução da taxa de sucesso para 50% em 5 anos.

Tratamento cirúrgico

O procedimento cirúrgico mais frequentemente realizado é a trabeculectomia, que consiste na confecção de uma fístula permitindo a drenagem do humor aquoso para o espaço subconjuntival. Uma outra opção cirúrgi-



tico precoce e acompanhamento rigoroso são essenciais e a doença deve ser de conhecimento de especialistas médicos de todas as áreas.

Leitura sugerida

- Quigley HA, Broman AT. The number of persons with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. British Journal of Ophthalmology. 2006;90:262-67.
- Grant WM, Burke JF Jr. Why do some people go blind from glaucoma? Ophthalmol. 1982;89:991-8.
- Leydhecker W, Akiwama K, Neumann HG. Der intraokulare Druck gesunder menschlicher Augen. Klin Monatsbl Augenheilkd. 1958;133:662.
- Colton T, Ederer F. The distribution of intraocular pressures in the general population. Surv Ophthalmol. 1980;25:123.
- Johnson LV. Tonographic survey. Am J Ophthalmol. 1966;61:680.
- Segal P, Skwierczynska J. Mass screening of adults for glaucoma. Ophthalmologica. 1967;153:336.
- The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7.
 The Relationship Between Control of Intraocular Pressure and Visual Field Detorioration. Am J Ophthalmol. 2000;130:429-40.
- Kidd MN, O'Conner M. Progression of field loss after trabeculectomy: a five-year follow-up. Br J Ophthalmol. 1985;69:827-31.
- Schulzer M, Mikelberg FS, Drance SM. Some observations on the relation between intraocular pressure and the progression of glaucomatous visual field loss. Br J Ophthalmol. 1987;71:486-8.
- O'Brien C, Schwartz B, Takamoto T, Wu DC. Intraocular pressure and the rate of visual field loss in chronic open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol. 1991;111:491-500.
- Chauhan BC, Drance SM. The relationship between intraocular pressure and visual field progression in glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1992;230:521-6.
- Drance SM. Diurnal variation of intraocular pressure in treated glaucoma. Arch Ophthalmol. 1963;70:302-11.
- Zeimer RC, Wilensky JT, Gieser DR, et al. Association between intraocular pressure peaks and progression of visual field loss. Ophthalmology. 1991;98:64-9.
- Katavisto M. The diurnal variations of ocular tension in glaucoma. Acta Ophthalmol 1964;78(suppl):1-131.
- Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, et al. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. J Glaucoma. 2000;9:134-42.
- Susanna R, Medeiros FA, Vessani RM. Correlation between intraocular pressure peaks in the diurnal tension curve and in the water-drinking test [ARVO Abstract]. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001;42:S558. Abstract nr. 2995.

- Medeiros FA, Leite CA, Notrispe CR, Susanna-Jr R. Correlação entre os picos pressóricos da curva tensional diária e do teste de sobrecarga hídrica. Estudo em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto em uso de tilmolol e dorzolamida. Rev Bras Oftal. 2001.
- Medeiros FA, Pinheiro A, Moura FC, Leal BC, Susanna-Jr, R. Intraocular pressure fluctuations in medical versus surgically treated glaucomatous patients. J Ocul Pharmacol Ther. 2002;18(6):489-98.
- Susanna-Jr, R, Hatanaka M, Pinheiro A, Morita C. Asymmetric Glaucomatous Visual Field Damage and Water Drinking Test Response. Poster ARVO, 2003.
- Mikelberg FS, Drance SM, Schulzer M. The normal human optic nerve. Ophthalmology. 1989;96:1325.
- Mikelberg FS, Yidegiligne HM, White VA, Shulzer M. Relation between optic disc nerve axon number and axon diameter to scleral canal area. Ophthalmology. 1991:98:60.
- Jonas JB, Schmidt AM, Müller-Bergh, JA. Human optic nerve fiber count and optic disc size. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1992;33:2012.
- Muller H. Anatomische Beitrage zur Ophthalmologie: Ueber Nervean-Veränderungen and der Eintrittsstelle des Schnerven. Arch Ophthalmol. 1858;4:1.
- Lampert PW, Vogel MH, Zimmerman LE: Pathology of the optic nerve in experimental acute glaucoma. Electron microscopic studies. Invest Ophthalmol. 1968;7:199.
- Hoyt WF, Newman NM. The earliest observable defect in glaucoma? Lancet. 1972;1:692-3.
- Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. Arch Ophthalmol. 1982;100:135.
- Wilson MR, Hertzmark E, Walker AM, Childs-Shaw K, Epstein DL. A case-control study of risk factors in open angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 1987;105(8):1066-71.
- Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary openangle glaucoma. Arch Ophthalmol. 2002 Jun;120(6):714-20.
- Scheie HG, Cameron JD. Pigment dispersion syndrome: a clinical study. Br J Ophthalmol. 1981;65:264.
- Orgul S, Hendrickson P, Flammer J. Anterior chamber depth and pigment dispersion syndrome. Am J Ophthalmol. 1990;109:518.
- Ohrt V, Nehen JH. The incidence of glaucoma capsular based on a Danish hospital material. Acta Ophthalmol. 1981;59:888.
- Meyer E, Haim T, Zonis S. Pseudoexfoliation: epidemiology, clinical and scanning electron microscopic study. Ophthalmologica. 1984;188:41.
- Barsoum-Homsy M, Chevrette L. Incidence and prognosis of childhood glaucoma. A study of 63 cases. Ophthalmology. 1986;93:1323.
- Wise JB. Status of laser treatment of open angle glaucoma. Ann Ophthalmol. 1981;13:149.

Erros de Refração e sua Correção

Pedro C. Carricondo Ramon Coral Ghanem Regina Noma Campos Flávio F. Villela

SUMÁRIO

Introdução, 76 Lentes de contato, 77 Cirurgia refrativa, 78

Como o laser atua na córnea, 79
Padrões de ablação, 79
Técnicas, 79
Indicações e limites, 79
Complicações, 80
Referências bibliográficas, 80

Introdução

O fenômeno da visão depende de um sistema visual íntegro, no qual as estruturas focam a luz na retina, que faz a fototransdução e emite impulsos elétricos por meio das fibras nervosas em direção ao córtex occipital através do nervo óptico. Sendo assim, o primeiro passo em que podemos ter alterações no processo de formação da imagem é no momento da focalização na retina, constituindo os chamados erros de refração.

Os erros de refração são extremamente comuns, constituindo a principal causa de diminuição da acuidade visual no mundo. Constitui uma das prioridades da Organização Mundial da Saúde no combate à cegueira evitável no mundo.

A correta focalização da luz na retina depende de alguns fatores do olho:

- O poder refracional da córnea (a primeira e mais potente lente do olho).
- O poder refracional do cristalino, a segunda lente do olho, que pode alterar o seu poder e assim permitir a visão de perto. Essa lente pode opacificar (quando forma-se a catarata) e precisar ser removida, colocando-se quando possível uma nova lente artificial no olho em seu lugar.
- O poder refracional dos diversos meios que a luz atravessa (o filme lacrimal, o humor aquoso, o humor vítreo).
 - O comprimento do olho.

Existem três tipos principais de erro de refração: a miopia, a hipermetropia e o astigmatismo. Quanto maior esse erro, menor a acuidade visual que o indivíduo consegue atingir. Quando a luz é focada antes da retina, ocorre a chamada miopia. Quando a luz é focada após a retina, ocorre a hipermetropia. No astigmatismo, a luz é focada de forma diferente em diferentes eixos e pode estar associada tanto à hipermetropia como à miopia.

A miopia ocorre em um olho muito comprido ou com excesso de poder refracional, sendo a imagem formada antes da retina. A queixa do míope é de diminuição da visão para longe, com visão para perto em geral mantida ou nitidez apenas quando os objetos estão muito perto. A visão, em geral, é pior nas situações de menor luminosidade. A correção é feita por meio de lentes divergentes, de poder dióptrico negativo.

A hipermetropia ocorre em um olho muito curto, de tamanho reduzido ou com falta de poder refracional (p. ex., afacia ou falta do cristalino). Exceto em casos de erros grandes, até o início do desenvolvimento da presbiopia o indivíduo pode apresentar visão dentro da normalidade. As queixas em geral estão relacionadas ao esforço visual prolongado, podendo manifestar-se como sensação de peso, cansaço visual, borramento visual ou cefaleia (sintomas que constituem a chamada astenopia). A correção é feita com lentes convergentes, de poder dióptrico positivo.

O astigmatismo ocorre em olhos em que a imagem é focada em dois planos diferentes, em geral perpendiculares entre si. Forma-se então uma imagem distorcida, em geral alongada em um dos eixos. Quando pequeno, os principais sintomas são de astenopia. Em astigmatismos maiores, a baixa de visão passa a ser o principal sintoma. A correção é feita por lentes cilíndricas ou tóricas, associadas, quando necessário, a lentes esféricas para correção tanto da miopia ou da hipermetropia, erros aos quais o astigmatismo está frequentemente associado.

Esses erros de refração podem ocorrer espontaneamente por alterações do desenvolvimento (chamados de erros de emetropização). Porém, essas alterações podem aparecer em condições patológicas, como, por exemplo: ceratocone (que induz um aumento da curvatura da córnea e consequente aumento do seu poder, levando à miopização, além dessa alteração da curvatura ser irregular, causando também um alto astigmatismo); glaucoma congênito (o aumento da pressão intraocular antes de o olho estar completamente formado leva a um aumento de seu diâmetro, induzindo importante miopia); afacia (perda do cristalino, por trauma, cirurgia ou outras patologias, induzindo um alto grau de hipermetropia).

A correção dos erros de refração não é obrigatória. Deve respeitar as necessidades do paciente. Uma criança fora da idade escolar com pequeno grau de miopia ou de hipermetropia não exige correção. Apenas os erros maiores, que potencialmente podem levar a déficits no desenvolvimento do sistema visual (a chamada ambliopia) necessitam de correção nesta faixa etária. Exceção é feita nos casos de estrabismo, nos quais a correção depende do tipo de desvio. A partir da idade escolar, conforme há maior exigência do sistema visual, erros cada vez menores são notados e precisam de correção. A necessidade de lentes corretivas a partir daí passa a depender das atividades do indivíduo e do seu uso da visão.

Com o passar da idade, vai ocorrendo uma queda da capacidade do cristalino de acrescentar poder dióptrico (acomodação) ao sistema visual e assim permitir a visão para perto. Passa a ocorrer a presbiopia, pela perda da acomodação. Assim, há necessidade de fornecer lentes convergentes positivas, de poder progressivamente maior quando o indivíduo vai utilizar a visão de perto.

O exame de refração pode ser realizado a partir da determinação direta do poder necessário para focar a imagem na retina, seja por meio de retinoscopia, onde se busca o foco de um feixe luminoso na retina ou do autorrefrator, que determina automaticamente este valor. Porém, há necessidade da informação do paciente para um melhor refinamento do exame e determinação da lente, que além da melhor visão também dá maior conforto visual.

As lentes para correção de erros refracionais podem ser colocadas em óculos, a forma mais comum e tradicional de correção. Mas também podem ser utilizadas as lentes de contato, discutidas a seguir ou, ainda, pode-se realizar a correção cirúrgica desses erros de refração, que é discutida no final deste capítulo.

Lentes de contato

Estima-se cerca de 1.100.000 usuários de lente de contato no Brasil¹. As lentes de contato são mais conhecidas por corrigir os erros de refração e mudar a cor dos olhos, mas podem ter outras finalidades.

As lentes são feitas de um material plástico especial que é colocado sobre a córnea. Toda lente de contato colocada sobre o olho altera sua fisiologia. A córnea é uma estrutura transparente e avascular, que possui alto consumo de energia e necessita de oxigênio para manter seu metabolismo. O oxigênio é obtido a partir do ar atmosférico (dissolvido na lágrima) e pouco pelos vasos limbares e da conjuntiva tarsal. A lágrima e o piscar têm papel

fundamental para uma boa adaptação da lente de contato², pois é necessária a circulação de lágrima sob a lente de contato e passagem de oxigênio através do material. O exame oftalmológico completo é fundamental para a escolha da melhor lente de contato para cada caso.

As indicações para uso de lente de contato podem ser divididas em:

- 1. Indicações estéticas:
- Correção de vícios de refração: miopia, hipermetropia e astigmatismo.
- Finalidade cosmética ou protética: uso de lente de contato colorida para mudar a cor dos olhos e corrigir defeitos.
 - Indicações médicas:
- Terapêutica: para alívio da dor em ceratopatia bolhosa, alguns casos de pós-operatório, pequenas perfurações de córnea.
- Óptica: anisometropia, afacia monocular, ceratocone, pós-transplante de córnea, pós-cirurgia refrativa, cicatrizes corneanas².

São contraindicações para o uso de lente de contato: pacientes desmotivados, falta de higiene ou ambiente poluído, problemas mentais ou incapacidade de entender os riscos associados ao uso de lente de contato, inflamações oculares, infecções oculares, doenças palpebrais, alteração do filme lacrimal por medicações sistêmicas ou condições ambientais, pacientes idosos sem condições de inserção, remoção e cuidados com as lentes²⁻⁴.

Em relação aos materiais, existem basicamente dois tipos de lentes de contato: as gelatinosas (ou hidrofílicas) e as rígidas. As lentes rígidas podem ser utilizadas para correção de miopia, hipermetropia e alguns astigmatismos. São excelentes para a correção de irregularidades na córnea. As lentes gelatinosas também podem ser utilizadas para a correção de miopia, hipermetropia e astigmatismos baixos (até 1 dioptria). Para a correção de astigmatismo mais elevado podemos usar lentes gelatinosas com desenho especial, chamadas lentes tóricas. As lentes gelatinosas são muito utilizadas para prática de esporte e com finalidade terapêutica ou cosmética.

A ortoceratologia moderna é uma técnica especial em que se utiliza uma lente de contato rígida durante a noite, induzindo um aplanamento na córnea e alterando o erro refrativo. Assim, o paciente poderá ficar sem correção óptica nenhuma durante o dia. Essa nova técnica tem restrições de aplicação e alto custo. É especialmente recomendada para pacientes que não toleram lente de contato e que não podem ser submetidos a cirurgia refrativa.

As lentes de contato têm a sua durabilidade relacionada com o material da lente, as características da lágrima e a assepsia e a manutenção da lente. As lentes rígidas são mais resistentes e têm durabilidade aproximada de um ano. As lentes gelatinosas disponíveis no mercado podem ser divididas em relação ao tempo de substituição:

- Lente de troca planejada descarte diário (usa e joga fora), semanal, quinzenal ou mensal.
- Lentes convencionais troca aproximada em um ano³.

A escolha do tipo de lente vai depender: da refração, da curvatura da córnea, das alterações do exame ocular (alergia, olho seco, blefarite) e do desejo do paciente/finalidade³.

Por meio da anamnese e do exame ocular completo, o oftalmologista pode escolher a melhor lente de contato para o paciente. Seleciona-se o tipo de lente, a curvatura e o diâmetro da lente de contato para teste. Coloca-se a lente nos olhos do paciente e, após cessar o lacrimejamento reflexo, é necessária a avaliação da relação lente-córnea. Por meio dessa avaliação observa-se a centralização e mobilidade da lente. Esta pode estar apertada ou muito plana, necessitando mudança da curvatura e/ou do diâmetro. Após a escolha da lente ideal, calcula-se seu grau. Nem sempre o grau da lente de contato é igual ao grau dos óculos5,6. A adaptação da lente de contato é um processo dinâmico, pois a lente pode mudar, as condições do olho podem alterar ou sofrer influência do meio ou medicações. As reavaliações periódicas são fundamentais para evitar complicações4.

Os cuidados com limpeza, assepsia e manutenção devem ser rigorosos para todos os tipos de lentes. A limpeza deve ser diária com soluções específicas. O soro fisiológico não limpa e é veículo de contaminação, podendo causar infecções graves. As lentes de contato não devem entrar em contato com água de torneira, piscina, lagos ou saliva. As lentes de contato também não devem ser compartilhadas por pessoas diferentes. O líquido do estojo deve ser trocado diariamente. O estojo deve ser lavado semanalmente com as soluções específicas e trocado a cada 4 a 6 meses.

Assepsia incorreta, uso de lentes rasgadas/quebradas e uso das lentes além do período determinado aumentam muito o risco de complicações. A Sociedade Brasileira de Lente de Contato e Córnea (SOBLEC) não recomenda o uso das lentes de contato durante o sono, por causa da hipóxia induzida pela diminuição de oferta de oxigênio com os olhos fechados e o aumento do risco de infecções.

As principais complicações oculares associadas ao uso de lentes de contato são:

- 1. Palpebrais: ptose e edema; blefarite e meibomite.
- Conjuntivais: conjuntivites infecciosas, irritativa, conjuntivite papilar gigante, ceratoconjuntivite de limbo superior.
- Corneais: ceratites, deseptelização, dissecação, distorção da córnea, edema, hipoestesia, infiltrados estéreis, neovascularização, opacidades, úlceras infecciosas^{2,3,7}.

As lentes de contato são ótima opção para correção de erros refrativos, oferecendo ao paciente sensação de liberdade e maior campo de visão. Porém, exigem cuidados diários e retornos periódicos para a manutenção da saúde ocular (Quadro 1).

Sinais de perigo: os usuários de lentes de contato devem estar sempre alertas a possíveis sinais que indiquem alterações oculares, a saber: dor, hiperemia, secreção, sensação de corpo estranho, lacrimejamento, visão turva, presença de halos coloridos ao redor das luzes, mancha branca nos olhos³.

Quadro 1. Dicas para os usuários de lente de contato

- Se estiver usando as lentes e sentir algum desconforto (sensação de cisco, ardência) retire-as, lave-as corretamente e recoloque-as.
 Caso o desconforto persista, retire-as e não as recoloque mais.
 Procure o oftalmologista para avaliação
- Existem vários colírios lubrificantes e umidificantes que podem ser usados sobre as lentes, caso trabalhe em ambiente com arcondicionado, use computador ou sinta os olhos secos. Colírios ficam mais tempo em contato com os olhos e podem reduzir a durabilidade da lente⁴
- Mesmo que você use lentes de contato, mantenha os óculos atualizados

Cirurgia refrativa

Além dos óculos e das lentes de contato, a correção das ametropias (miopia, hipermetropia e astigmatismo) pode ser feita por meio da cirurgia refrativa. Na década de 1970, a cirurgia refrativa teve um grande avanço com o desenvolvimento da técnica da cirurgia incisional radial (ceratotomia radial) para correção da miopia (Figura 1). Com o uso de um bisturi de diamante eram realizados cortes radiais de 90% da espessura corneana. Esses cortes, feitos na periferia, levavam a um enfraquecimento estrutural da córnea periférica, provocando encurvamento periférico (por efeito da pressão intraocular) e aplanamento central compensatório, corrigindo a miopia. A falta de previsibilidade e estabilidade dos resultados estimulou a procura por outras técnicas que culminou com o desenvolvimento da cirurgia fotorrefrativa com excimer laser.

A cirurgia fotorrefrativa tem como objetivo remover tecido corneano, esculpindo a córnea com alta precisão nos locais desejados, alterando sua curvatura para corrigir o grau. Quanto mais tecido for removido, maior a alteração do poder refrativo da córnea. A modificação do poder corneano faz com que os raios de luz que formam a imagem incidam mais diretamente na retina, eliminando ou reduzindo os erros refrativos.

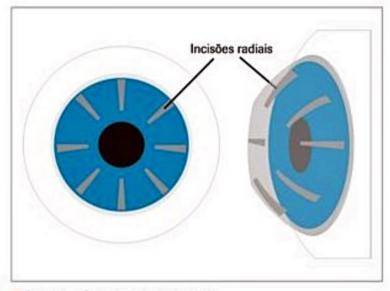


Figura 1. Cirurgia incisional radial.

Como o laser atua na córnea

O laser utilizado consiste de uma mistura de gases que, após estimulação elétrica, emite um laser ultravioleta. A aplicação do laser sobre a córnea leva a remoção extremamente controlada de tecido corneano (fotoablação), sendo o padrão e a quantidade de ablação personalizados para cada tipo e grau de ametropia.

Padrões de ablação

Na fotoablação miópica, o laser é aplicado no centro da córnea para causar aplanamento dessa região, o que acarreta diminuição do poder refrativo corneano, simulando o efeito de uma lente divergente, o que corrige a miopia. Já na fotoablação hipermetrópica, o laser é aplicado na periferia da córnea para provocar encurvamento da córnea central, aumentando o seu poder refrativo, simulando uma lente convergente, o que corrige a hipermetropia. No tratamento do astigmatismo, o laser altera a curvatura de um dos meridianos corneanos, aplanando o eixo mais curvo nos astigmatismos miópicos ou encurvando o eixo mais plano nos astigmatismos hipermetrópicos. Nos astigmatismos mistos, o laser pode ser aplicado em ambos os meridianos, mais curvo e mais plano.

Técnicas

As duas principais modalidades de cirurgia fotorrefrativa são: (1) ablação de superfície, sendo o principal exemplo a ceratectomia fotorefrativa ou PRK (photorefractive keratectomy) e (2) ablação intraestromal, também denominada de LASIK (laser in situ keratomileusis).

Na ablação de superfície, como no PRK, o laser é aplicado diretamente sobre a córnea depois de retirado o epitélio na área a ser tratada. O laser é então aplicado, removendo a camada de Bowman e parte do estroma superficial corneano (Figura 2). Uma lente de contato é colocada no olho e permanece por 4 a 5 dias, até que ocorra a cicatrização do epitélio. Nessa técnica, a recuperação visual demora em torno de 2 a 3 semanas e o paciente pode ter desconforto e dor ocular, de leve a moderada, até que ocorra a cicatrização epitelial.

Na ablação intraestromal (LASIK), primeiramente cria-se um flap (uma fina camada de tecido corneano) com o uso de um microcerátomo (aparelho com uma lamina vibratória que corta a córnea superficial). O flap é levantado antes da aplicação do laser e permanece aderido a córnea, pois apresenta um pedículo periférico. O laser é então aplicado, removendo tecido estromal (Figuras 3 e 4). Após aplicação, o flap é reposicionado e adere-se naturalmente ao leito. Não há dor depois deste procedimento e a recuperação visual é rápida, de aproximadamente 100% já nos primeiros dias após a cirurgia. As principais desvantagens do LASIK, entretanto, estão relacionadas à confecção do flap corneano, como o flap sem pedículo (free cap), o flap incompleto ou irregular e o flap com buraco central (buttonhole flap).

Indicações e limites

A cirurgia a *laser* é indicada para pacientes acima de 18 anos de idade, com grau estável (mudança da refração

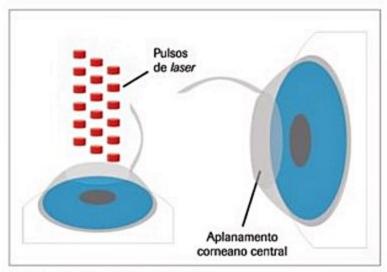


Figura 3. Ablação intraestromal.

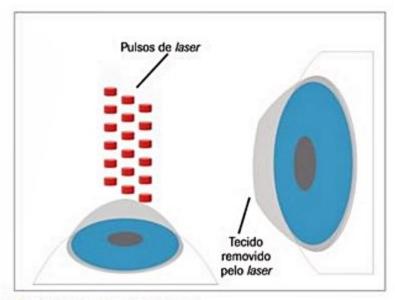


Figura 2. Ablação de superfície.

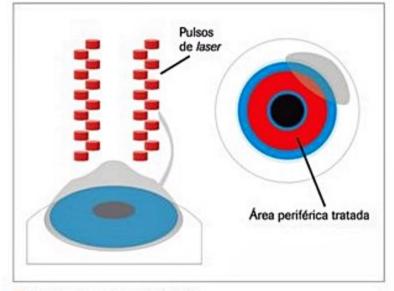


Figura 4. Ablação intraestromal.

menor que 0,50 dioptrias no último ano) e sem outras doenças corneanas graves, como ceratocone, degeneração marginal pelúcida, degeneração marginal de Terrien, entre outras. Pacientes com córneas muito finas, muito curvas ou muito planas também podem não ser bons candidatos à cirurgia. Orienta-se que o objetivo da cirurgia é diminuir a dependência do uso dos óculos e não dar ao paciente uma visão melhor do que a que ele apresenta com os óculos ou com lentes de contato. Também é importante ressaltar que a cirurgia a *laser* não corrige a presbiopia ("vista cansada") que ocorre a partir dos 40 a 45 anos de idade. Assim, as pessoas jovens submetidas à cirurgia a *laser* que obtiveram melhora da sua visão para longe podem passar a precisar de óculos para leitura após essa idade.

Complicações

Menos de 1% dos pacientes terão alguma complicação após a cirurgia fotorrefrativa. A cicatrização excessiva, denominada *haze*, é um dos riscos do PRK, principalmente em graus mais elevados (acima de 6 dioptrias de miopia), e por isso essa técnica é geralmente reservada para tratamento de baixas e médias miopias. O risco de infecção gira em torno de 1/5.000 olhos no PRK e 1/10.000 olhos no LASIK. A profilaxia com colírios antibióticos de amplo espectro tem diminuído ainda mais a incidência dessas infecções. A principal complicação da cirurgia refrativa, entretanto, ocorre após LASIK, e é conhecida como ectasia corneana pós-LASIK. Essa complicação ocorre em razão de um enfraquecimento excessivo da córnea, em uma córnea muito fina ou em um ceratocone não diagnosticado, levando a uma protrusão da córnea, com consequente astigmatismo irregular e miopia, quadro similar a de um ceratocone. Outras complicações frequentes, porém menos importantes, incluem queixa de halos ao redor das luzes durante a noite e sensação de olho seco. Essas queixas tendem a regredir alguns meses após o procedimento.

Referências bibliográficas

- 1. Análise William Kent Internacional, Euromonitor, Key Mkt Latam Study, 1996.
- Moreira SMB, Moreira H, Moreira LB. Lente de contato. 3.ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2004.
- Coral-Ghanem C, Kara-José N. Lentes de contato na clínica oftalmológica. 3.ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2005.
- Coral-Ghanem C, Kara-José N. Manual do CBO lentes de contato. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 1998.
- Kastl PR. Contact lenses the CLAO guide to basic science and clinical practice. Iowa: Kendall Hunt: 1995.
- Stein HA, Freeman MI, Stein RM. CLAO residents contact lens curriculum manual. New York: Kellner/Mc Caffery Associates; 1996.
- Stein HA, Slat BJ, Stein RM. Complications of contact lens wear. In: Fitting guide for rigid and soft contact lenses. 3.ed. St.Louis: Mosby; 1990. p.472-81.

13

Doenças Sistêmicas e Olho

Eduardo Cunha Maria Teresa Brizzi Chizzotti Bonanomi Vinícius Paganini Nascimento

SUMÁRIO

Diabete, 81

Introdução e definições do diabete, 81

Dados epidemiológicos, 81

Etiologia e fisiopatologia, 81

Quadro clínico, 81

Tratamento, 82

Retinopatia hipertensiva, 83

Toxicidade retiniana a drogas sistêmicas, 83

Derivados da cloroquina, 83

-

Fenotiazina, 83

Tamoxifeno, 83

Isotretinoína, 84 Glicosídios cardíacos, 84

Manifestações oculares de doenças autoimunes, 84

Anemia falciforme, 85

Considerações finais, 86

Pontos principais do capítulo para pesquisa rápida, 86

Referências bibliográficas, 86

Diabete

Introdução e definições do diabete

O diabete melito (DM) provoca alterações no organismo e no aparelho visual que afetam diretamente a saúde ocular e predispõem o portador a complicações na córnea, catarata e glaucoma. Além disso, provoca retinopatia diabética (RD), que é a maior causa de cegueira permanente em indivíduos economicamente ativos, de caráter progressivo, classificada conforme a presença de anormalidades clínicas verificadas no exame de fundo de olho. A lesão na retina é consequência da combinação de oclusão e do extravasamento microvascular.

Dados epidemiológicos

Uma das complicações microvasculares mais importantes do DM é a RD, que é a principal causa de cegueira entre norte-americanos na faixa etária entre 20 e 64 anos, causando 8 mil novos casos a cada ano^{1,20}. No Brasil, estima-se que metade dos portadores de DM seja afetada pela RD, responsável por 7,5% das causas de incapacidade de adultos para o trabalho². Estudos recentes sugerem diminuição na prevalência da RD. Uma maior eficácia no tratamento do DM (melhor controle da glicemia e da pressão sanguínea)³,⁴, diagnóstico mais precoce (por meio de programas de rastreamento e de redução na taxa glicêmica para definir o portador da doença) e avanços propedêuticos para examinar a retina são fatores que, possivelmente, estão associados a esse decréscimo⁵. Por outro lado, foi evidenciada que a prevalência da RD em diabéticos do tipo 1 é alta, sendo observado que 86% desses pacientes possuem algum grau de RD e que metade precisa ser submetida ao tratamento com fotocoagulação⁶.

Etiologia e fisiopatologia

A etiopatologia da RD está relacionada às alterações na microcirculação retiniana. O processo envolve o aparecimento de microaneurismas, dilatações capilares, isquemia, vazamento de plasma, oclusão capilar e, se não houver tratamento e controle, evolui com neovascularização, caracterizando o estágio mais avançado da doença, denominado retinopatia diabética proliferativa.

Quadro clínico

Existem duas situações distintas em que o paciente diabético pode ter comprometimento da visão: presença de edema macular clinicamente significativo (EMCS) ou complicações da retinopatia diabética proliferativa; estas, associadas com perda visual grave, impossibilitam o indivíduo de realizar tarefas simples do cotidiano.

Em qualquer estágio da RD, pode ocorrer diminuição importante da acuidade visual, causada pelo EMCS, que foi definido pelo Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) e é a maior causa de diminuição da acuidade visual na RD, principalmente em pacientes com DM tipo 27. A cegueira está associada à fase avançada da RD representada pela retinopatia proliferativa e suas manifestações: hemorragia pré-retiniana ou vítrea (Figura 1), proliferação fibrovascular e descolamento tracional de retina (Figura 2), neovasos de íris e glaucoma

Figura 1. Paciente do sexo masculino, 30 anos, DM há 20 anos e visão de 20/20 (100%). Retinografia do primeiro exame mostra hemorragias retinianas, manchas algodonosas, raros exsudatos duros e neovasos de papila. A presença de hemorragia vítrea (pré-retiniana) classifica-a como retinopatia diabética proliferativa de alto risco.

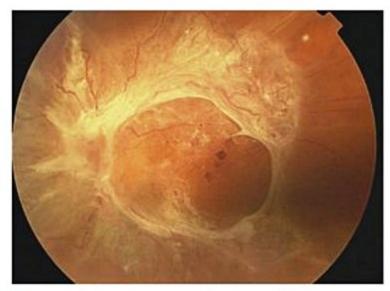


Figura 2. Paciente do sexo masculino, 54 anos, DM há 20 anos, visão de conta dedos à 3 metros. Retinografia do primeiro exame mostra retinopatia diabética proliferativa avançada, complicada com descolamento tracional da retina. Observa-se, na papila, rede de fibroses bastante aderida. O prognóstico cirúrgico é reservado, apesar de a região macular ainda estar aplicada.

neovascular. A hemorragia vítrea ocorre quando um ou mais neovasos se rompem e inundam o humor vítreo com sangue. O glaucoma neovascular acontece quando os neovasos afetam o trabeculado e o escoamento do humor aquoso. Como esses neovasos são altamente fibrosos e toda fibrose tende a se retrair, nos casos mais graves ocorre o descolamento tracional da retina.

Alguns estudos revelam que muitos diabéticos são avaliados e tratados de forma errônea e apenas 50% dos pacientes são examinados por oftalmologista de maneira adequada. Dessa forma, perde-se o melhor momento para iniciar o tratamento que precede a baixa de acuidade visual ou outros sintomas visuais. Como a baixa da visão é um sintoma tardio da RD, infelizmente muitos pacientes permanecem sem diagnóstico, mesmo quando a doença já está causando lesões retinianas graves e irrever-

síveis. Assim, o paciente é encaminhado ou procura tratamento apenas em fases avançadas da retinopatia⁸.

A recomendação da Academia Americana de Oftalmologia é que todo diabético tipo 2 seja submetido a um exame de retina, sob midríase, no momento do diagnóstico; e diabéticos do tipo 1, após 5 anos. Avaliações posteriores são orientadas anualmente ou com menor frequência, a depender do estágio da RD⁹.

A RD se divide basicamente em dois grandes tipos: RD não proliferativa e RD proliferativa, pela presença ou não de neovasos. Esses, por sua vez, subdividem-se de acordo com a gravidade do quadro. É também inserida na classificação, em qualquer fase da RD, a presença do edema de mácula, podendo ser clinicamente significativa ou não.

Retinopatia diabética não proliferativa

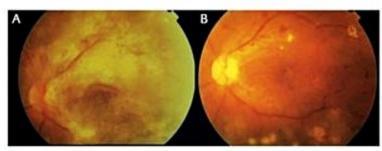
Estão presentes nesse tipo de RD os microaneurismas, as hemorragias puntiformes, as anormalidades microvasculares intrarretinianas (IRMA) e/ou veias em rosário. De acordo com o aparecimento desses achados ao exame de fundo de olho, a RD não proliferativa pode ser dividida em leve, moderada, grave ou muito grave.

Retinopatia diabética proliferativa

É o estágio mais avançado da doença, podendo apresentar neovasos no disco óptico e na retina, hemorragia vítrea e pré-retiniana e descolamento tracional da retina (Figura 2). Pode subdividir-se em precoce, de alto risco ou avançada, dependendo da gravidade das alterações já citadas.

Tratamento

Uma vez instalada a retinopatia e detectada a potencialidade de perda de visão, a fotocoagulação da retina, por meio da utilização de *laser* de vários comprimentos de onda, é o tratamento de escolha. O ETDRS, estudo clínico randomizado multicêntrico, demonstrou que o tratamento precoce com laser reduz o risco de piora da visão em mais de 50% dos casos, apesar de a acuidade visual não ser um parâmetro para a indicação do tratamento¹⁰. O laser exerce papel fundamental no tratamento da RD e tem como objetivo primordial a prevenção da perda visual, não restaurando a visão já perdida. A dificuldade na prevenção da perda funcional é que muitos pacientes são examinados tardiamente, perdendo-se a oportunidade de evitar complicações importantes da RD. Segundo o ET-DRS, o laser focal ou em grade na mácula deve ser aplicado no EMCS ou no edema difuso, respectivamente; a panfotocoagulação da retina é indicada para RD não proliferativa grave e muito grave e para RD proliferativa. Outras formas de tratamento estão sendo pesquisadas atualmente (acetato de triancinolona, antiangiogênicos, antiproliferativos). Nos casos de hemorragia vítrea não absorvida ou recidivante, bem como nos descolamentos tracionais da retina, a vitrectomia com microcirurgia de remoção dos neovasos fibróticos é a solução cirúrgica mais adequada (Figura 3).



■ Figura 3. Paciente do sexo feminino, 49 anos, DM há 8 anos e visão de vultos a 30 cm, sem nenhum tratamento prévio, foi submetida à vitrectomia. A retinografia do pré-operatório (A) mostra, no polo posterior, rede de fibroses pré-retiniana e descolamento tracional da retina. No 30º dia do pós-operatório (B), apresentou acuidade visual 20/100, com a retina aplicada.

Retinopatia hipertensiva

A hipertensão arterial sistêmica afeta tanto a circulação retiniana quanto a de coroide. As manifestações clínicas variam de acordo com o grau e a rapidez do aumento da pressão e o estado da circulação ocular. O quadro mais florido da retinopatia hipertensiva ocorre em pacientes jovens com elevações abruptas da pressão arterial^{11,12}, como ocorre no feocromocitoma, na hipertensão essencial maligna, na insuficiência renal aguda ou na préeclâmpsia ou eclâmpsia.

A hipertensão arterial crônica acelera o desenvolvimento de aterosclerose. As arteríolas retinianas tornam--se mais tortuosas e estreitas e desenvolvem reflexos diferentes (classificados como fios de prata e fios de cobre). Ocorre ainda um aumento da compressão das veias nos cruzamentos arteriovenosos (conhecidos como cruzamentos patológicos), que é um fator predisponente de oclusão de ramo venoso¹³. Podem ocorrer também hemorragias em chama de vela que estão localizadas ao nível da camada de fibras nervosas da retina.

Elevações agudas da pressão arterial sistêmica resultam na perda da autorregulação da circulação retiniana, levando à quebra da integridade endotelial e à oclusão das arteríolas pré-capilares e dos capilares. As manifestações clínicas dessas alterações são as seguintes: exsudatos algodonosos que podem constituir uma forma de estrela na região da mácula, hemorragias retinianas, edema de retina. A coroide também é afetada e a sua vasoconstrição e a isquemia causam descolamento de retina serosa e infartos do epitélio pigmentar da retina. Essas alterações coroidianas podem ainda afetar a cabeça do nervo óptico, causando neuropatia óptica isquêmica com edema do nervo óptico. O termo retinopatia hipertensiva maligna é usado quando há a combinação das alterações retinianas, de coroide e da circulação do nervo óptico. Essas alterações podem ser permanentes e causar a perda da acuidade visual.

O quadro ocular pode voltar ao normal com recuperação da acuidade visual prévia com o controle da pressão arterial sistêmica. Mas, dependendo do grau do acometimento e da duração do descontrole clínico, a acuidade visual pode ter perda permanente.

Toxicidade retiniana a drogas sistêmicas

Derivados da cloroquina

Cloroquina e hidroxicloroquina são usadas no tratamento de várias doenças do colágeno, como artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico e na profilaxia e tratamento da malária. Ambas as medicações podem causar toxicidade ocular, relacionada com a duração do tratamento, a dose total administrada e a idade do paciente. A dose habitual de cloroquina para tratamento dessas entidades geralmente é de 250 mg por dia e dificilmente a toxicidade ocorre com dose menor que 300 mg, sendo assim, é recomendada a manutenção de dose diária inferior a esta quantidade^{14,15}.

A hidroxicloroquina tem menor toxicidade ocular e por isso é mais utilizada. A toxicidade retiniana dificilmente ocorre com dose menor que 400 mg, contudo, o risco aumenta com o uso prolongado por anos^{14,15}.

A retina é a estrutura ocular que pode apresentar toxicidade por essas medicações. Quando essa estrutura é acometida, o paciente pode apresentar sintomas como visão borrada, defeito da distinção de cores e dificuldade de adaptação ao escuro. A detecção precoce da reação tóxica da medicação à retina pode ser difícil. Mesmo após a suspensão da droga, quando detectada a toxicidade, os efeitos tóxicos ainda podem continuar progredindo.

Recomenda-se exame oftalmológico a cada 6 a 12 meses, que pode incluir oftalmoscopia binocular indireta, teste de visão de cores, tela de amsler, campo visual e angiografia ocular¹⁴.

Fenotiazina

Clorpromazina (Thorazina®) e tioridazina (Mellaril®) são medicações utilizadas para tratamento de doenças do sistema nervoso central, como a esquizofrenia. A dose habitual de clorpromazina é de 75 a 300 mg e a toxicidade retiniana somente ocorrerá se forem administradas doses acima de 2.400 mg/dia. As alterações oculares encontradas quando há toxicidade são despigmentação palpebral e da conjuntiva interpalpebral, além de catarata e alterações da retina¹⁴.

A dose habitual de tioridazina é de 150 a 600 mg; a toxicidade ocular ocorre quando se administram quantidades maiores de 800 mg. Esse medicamento também provoca retinotoxicidade, como a clorpromazina^{14,15}.

Os sintomas relatados são visão "borrada", dificuldade de adaptação ao escuro e deficiência da visão de cores¹⁴. Avaliação oftalmológica de rotina deve ser realizada nesses pacientes para detecção precoce da doença.

Tamoxifeno

Tamoxifeno é uma medicação antiestrogênica prescrita para tratamento de algumas pacientes com carcinoma de mama. A dose habitual diária é de 20 a 40 mg e a toxicidade ocular pode ocorrer com doses diárias acima de 200 mg ou acima de 100 g acumuladas.

A toxicidade ocular pode ocorrer na estrutura corneana, na retiniana e no nervo óptico, causando depósitos cristalinianos e neurite óptica, respectivamente. Sendo assim, avaliação oftalmológica rigorosa se faz necessária em casos de pacientes que estejam usando este tipo de medicação14,15.

Isotretinoína

A isotretinoína é uma medicação comumente utilizada para acne e também causa efeitos oculares adversos. Pacientes que estejam em uso desse medicamento geralmente relatam sintomas de olho seco, que são totalmente reversíveis com a suspensão da medicação 16.

O paciente com esse distúrbio queixa-se de sensação de corpo estranho, ardência, fotofobia e aversão à luz. Como esta medicação causa síndrome do olho seco, é fundamental o questionamento sobre a submissão prévia de cirurgia refrativa antes de iniciar este agente em pacientes com indicação.

Blefaroconjuntivite é o efeito adverso mais comum observado nesses pacientes, ocorrendo em 20 a 50% dos casos, iniciando-se com 3,5 semanas de tratamento¹⁷. Outro efeito adverso importante com o uso de isotretinoína é a ocorrência de alteração da flora conjuntival com aumento da colonização bacteriana18. Pode também haver disfunção retiniana com redução da visão noturna, particularmente quando da condução de veículos automotivos e papiledema relacionado a pseudotumor19.

Glicosídios cardíacos

Na intoxicação digitálica, o paciente pode apresentar visão borrada, alteração de campo visual, defeito da visão de cores e visão amarelada, que regridem com a suspensão do agente, em razão da alteração que ocorre nos cones14.

Manifestações oculares de doenças autoimunes

Artrite reumatoide, artrite reumatoide juvenil, síndrome de Sjögren, espondiloartropatias soronegativas, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla, arterite de células gigantes e doença de Graves são doenças autoimunes em constante diagnóstico pelos médicos.

Essas doenças podem ter efeitos sistêmicos e oculares devastadores^{21,22}. Sintomas oculares podem incluir olho seco ou hiperemiado, sensação de corpo estranho, prurido, fotofobia, dor, alterações visuais e até perda da visão. É importante salientar que muitas dessas doenças podem, inicialmente, se apresentar com manifestações oculares. Cabe ao clínico e também ao oftalmologista ter conhecimento dessas entidades para correto encaminhamento assim que se suspeita do diagnóstico.

O Quadro 1 ilustra as manifestações oculares das doenças autoimunes. Já o Quadro 2 associa a condição ocular com os respectivos sintoma e sinal, além do tratamento.

Doença	Manifestação ocular	
Artrite reumatoide	Ceratoconjuntivite sicca, esclerite, episclerite, ceratite, ceratite ulcerativa, coroidite, vasculit retiniana, nódulos episclerais, descolamento de retina e edema macular	
Artrite reumatoide juvenil	Uveîte e catarata	
Síndrome de Sjögren	Ceratoconjuntivite sicca	
Espondilite anquilosante	Uveite	
Síndrome de Reiter	Conjuntivite, uvelte e ceratite	
Artrite enteropática	Uveite, episclerite e ceratite periférica ulcerativa	
Artrite psoriática	Uvelte, conjuntivite e ceratite	
Lúpus eritematoso sistêmico	Ceratoconjuntivite sicca, conjuntivite eritematosa, uveite, episclerite, esclerite, ceratite, hemorragia retiniana, vasculite, retinopatia proliferativa, neurite óptica, neuropatia óptica isquêmica, hemianopsia, amaurose, oftalmoplegia internuclear, anormalidades pupilares, anormalidades oculomotoras, alucinações visuais	
Esclerose múltipla	Neurite óptica, neurite retrobulbar, defeito de campo visual, oftalmoplegia internuclear, dismetria, nistagmo, paralisias de nervos cranianos	
Arterite de células gigantes	Amaurose fugaz, diplopia e perda visual	
Miastenia grave	Diplopia e ptose palpebral	
Sarcoidose	Uvefte, nódulos conjuntivais, paralisia de nervos cranianos, aumento da glândula lacrimal, neuropatia óptica	
Granulomatose de Wegener	Proptose/exoftalmia, celulite orbital, uvelte, úlcera de cómea, neuropatia óptica	
Síndrome de Behçet	Uvelte e hipópio	
Poliarterite nodosa	Episclerite, esclerite e neuropatia óptica	
Arterite de Takayasu	Catarata, retinopatia vaso-oclusiva, neuropatia óptica isquêmica	
Dermatomiosite	Edema conjuntival e palpebral, retinopatia e uveîte	
Síndrome antifosfolipídica	Retinopatia vaso-oclusiva, neuropatia óptica isquémica	
Doença de Graves	Proptose/exoftalmia, retração palpebral, ceratite, redução da acuidade visual, defeito pupilar aferente, perda da visão de cores	

Condição	Sintoma	Sinal	Tratamento
Ceratite	Dor com fotofobia, sensação de corpo estranho, lacrimejamento, hiperemia e diminuição visual	Infiltrado celular inflamatório, opacificação comeana, vascularização comeana, ulceração comeana	AINES, corticosteroides tópicos, orais e intravenosos, imunossupressores, cirurgias
Ceratoconjuntivite sicca	Olho seco, queimação, dor, visão embaçada, prurido, sensação de corpo estranho, secreção mucoide	Menisco lacrimal diminuído e teste de Schirmer alterado	Óculos escuros, umidificadores de ambiente, colírios lubrificantes e cirurgia
Esclerite	Dor ocular "profunda" e gradual com irradiação para a face, redução visual e fotofobia	Vasos conjuntivais calibrosos e tortuosos, nódulos conjuntivais, áreas de esclera avascular, globo ocular doloroso à palpação	AINES, corticosteroides tópicos, orais e intravenosos, imunossupressores, cirurgias
Episclerite	Fotofobia, redução visual e dor ocular de início abrupto com irradiação para a face	Nódulo avermelhado e móvel com vasos ingurgitados e não há alteração da acuidade visual	AINES, corticosteroides tópicos e orais
Uvelte	Dor e hiperemia ocular, fotofobia e visão embaçada	Diminuição da visão, miose por sinéquias irianas	Cicloplégicos, corticosteroides tópicos e imunossupressores
Neurite óptica	Perda visual, dor à movimentação ocular, fotofobia, diminuição da visão, perda da visão de cores, perda de campo visual	Edema e hiperemia de disco óptico	Corticosteroide intravenoso
Exoftalmia	Irritação ocular, visão embaçada, diplopia, pressão orbitária, fotofobia, aumento do lacrimejamento	Olho protruso, aumento da largura da fenda palpebral, quemose, hiperemia conjuntival, retração palpebral	Lubrificantes, dormir com a cabeceira elevada, óculos escuros ao sol, corticosteroide e cirurgia

Anemia falciforme

Existem as formas não proliferativa e proliferativa da doença, decorrentes da falcização das hemácias contendo a hemoglobina anômala. As alterações da forma proliferativa (responsável pela perda da visão) é mais comum no genótipo SC (doença heterozigota para as hemoglobinas S e C). Lembrar que a Talassemia HbS (S-Tal) também pode apresentar este quadro clínico.

Os pacientes em geral são assintomáticos, mas podem ter visão embaçada, defeito de campo visual, fotopsias e escotomas. Por serem muitas vezes assintomáticos, mas mesmo assim já terem a retinopatia instalada, principalmente a forma não proliferativa, é de extrema importância o encaminhamento do médico clínico ou do hematologista ao oftalmologista para exames rotineiros.

O diagnóstico é realizado com o exame de fundo de olho, principalmente examinando a periferia da retina²⁵. A angiofluoresceinografia confirma as áreas de isquemia retiniana e os neovasos (na forma proliferativa), mas pode mostrar também aumento da zona avascular da fóvea, além de tortuosidade vascular. Se houver hemorragia vítrea (forma proliferativa), o exame de ultrassom é necessário para avaliar a condição da retina.

O tratamento é realizado quando evidenciam-se as áreas de isquemia periférica e/ou neovascularização nessa região. Esse tratamento consiste em fotocoagulação com *laser* nas regiões avasculares. Se a hemorragia vítrea for persistente e não se conseguir realizar a fotocoagulação, a cirurgia de vitrectomia pode ser necessária.

Quando o tratamento é realizado antes da fase proliferativa ou no início desta, o prognóstico visual é bom.



Figura 4. Retinopatia por anemia falciforme forma proliferativa (notar grande área de não perfusão vascular na periferia e duas regiões de neovascularização).

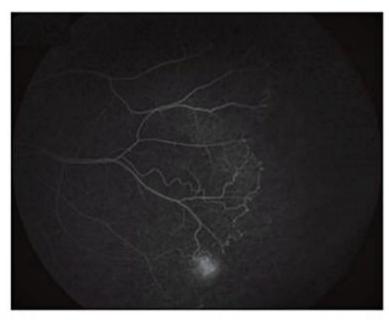


Figura 5. Retinopatia por anemia falciforme com grande isquemia e uma neovascularização (forma proliferativa).

Considerações finais

Retinopatia diabética avançada pode estar presente em diferentes momentos na avaliação oftalmológica em ambos os tipos de diabetes. Observa-se que, para prevenir a cegueira causada pela RD, o exame cuidadoso da retina é de fundamental importância, mesmo que ainda não apresente sintomas visuais. Este fato demonstra a necessidade de avaliação oftálmica mais precoce nessa doença. Uma ação integrada entre o médico que oferece os primeiros cuidados aos pacientes, recém-diagnosticados com DM, e o oftalmologista torna-se imperiosa, pois pode reduzir a perda visual. Dessa forma, conclui-se que a RD deve receber uma abordagem multidisciplinar, no intuito de que o diagnóstico seja feito, em suas fases iniciais, antes que lesões comprometedoras da visão ocorram.

Pontos principais do capítulo para pesquisa rápida

- A variação da glicemia induz ao erro de refração, com consequente prescrição de óculos errados.
- A acuidade visual não é critério para tratamento da RD, o paciente pode necessitar de intervenção sem nenhuma queixa ocular.
- Orientação adequada: DM tipo 1 mapeamento da retina após 5 anos do diagnóstico; DM tipo 2 – o mais brevemente possível, após o diagnóstico da doença.
- O acompanhamento varia de acordo com a primeira avaliação e a necessidade de tratamento.

- Tratamento da RD: controle clínico, fotocoagulação com laser de argônio, medicações intravítreas (triancinolona, bevacizumabe) e vitrectomia.
- Pacientes com anemia falciforme devem fazer exames oftalmológicos de rotina mesmo sem sintomas oculares para diagnóstico precoce da doença.

Referências bibliográficas

- American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course. Section 12: Retina and vitreous. 1999-2000. Disponível em: http://149.142.138.19/ iseiweb/Education/educ_educact_basicandclinical.htm [Acesso em 31 maio 2014].
- Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban brazilian population aged 30-69 yr. Diabetes Care, 1992;15:1509-16.
- Brown JB, Pedula KL, Summers KH. Diabetic retinopathy: contemporary prevalence in a well-controlled population. Diabetes Care. 2003;26(9):2637-42
- Ozmen B, Boyvada S. The relationship between self-monitoring of blood glucose control and glycosylated haemoglobin in patients with type 2 diabetes with and without diabetic retinopathy. J Diabetes Complications. 2003;17(3):128-34.
- Wong TY, Klein R, Islam FM, Cotch MF, Folsom AR, Klein BE, et al. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. Am J Ophthalmol 2006;141(3):446-55.
- Roy MS, Klein R, O'Colmain BJ, Klein BE, Moss SE, Kempen JH. The prevalence of diabetic retinopathy among adult type 1 diabetic persons in the United States. Arch Ophthalmol. 2004;122(4):546-51.
- Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1991;98(5 Suppl):823-33.
- Maia Jr. OO, Marback RF, Bonanomi MTBC, Takahashi WY, Kara-José N. Avaliação oftalmológica tardia em portadores de retinopatia diabética. Rev Assoc Med Bras. 2007;53(1):39-43.
- Screening guidelines for diabetic retinopathy. American College of Physicians, American Diabetes Association and American Academy of Ophthalmology. Ann Int Med. 1992;116(8):683-5.
- 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9. Ophthalmology. 1991;98(5 Suppl):767-85.
- 11. Garner A, Ashton N, Tripathi R, Kohner EM, Bulpitt CJ, Dollery CT. Pathogenesis of hypertensive retinopathy. An experimental study in monkey. Br J Ophthalmol, 1975;59(1):3-44.
- 12. Kishi S, Tso MO, Hayreh SS. Fundus lesions in malignant hypertension I: a pathologic study of experimental hypertensive choroidopathy. Arch Ophthalmol. 1985;103(8):1189-97.
- 13. Tso MO, Jampol LM. Pathophysiology of hypertensive retinopathy. Ophthalmology. 1982;89(10):1132-45.
- 14. Moreira Jr CA, Ávila M. Manuais do Conselho Brasileiro de Oftalmologia-Retina e Vitreo. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2000.
- 15. Kanski JJ. Clinical ophthalmology: A systematic approach. 4th ed. Butterworth-Heinemann, 1999.
- 16. Gross EG, Helfgott MA. Retinoids and the eye. Dermatol Clin. 1992;10:521-31.
- 17. Gold JA, Shupack JL, Nemec MA. Ocular side effects of the retinoids. Int J Dermatol. 1989;28:218-25.
- 18. Egger SF, Huber-Spitzy V, Böhler K, Böhler K, Raff M, Scholda C, et al. Ocular side effects associated with 13-cis-retinoic acid therapy for acne vulgaris: clinical features, alterations of tearfilm and conjunctival flora. Acta Ophthalmol Scand. 1995:73:355-7.
- 19. Caffery BE, Josephson JE. Ocular side effects of isotretinoin therapy. J Am Optom Assoc. 1988;59:221-4.
- 20. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol. 1984;102(4):520-6.
- 21. Patel SJ. Lundy DC. Ocular manifestations of autoimmune disease. American Family Physician. 2002;66(6):991-8.
- 22. Lima ALH, Nishiwaki-Dantas MC, Alves MR. Manuais do Conselho Brasileiro de Oftalmologia-Doenças Externas Oculares e Córnea. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2000.
- 23. Santos AM, Faro GB, Amaral MV, Mendonça Cde Q, Leal BC, Cipolotti R. Alterações retinianas em jovens portadores de anemia falcifomre (hemoglobinopatias) em hospital universitário no nordeste do Brasil. Arq Bras Oftalmol. 2012;75(5):313-5.

Pedro C. Carricondo

SUMÁRIO

Introdução, 87
Trauma ocular, 87
Trauma ocular fechado, 87
Trauma ocular aberto, 88
Trauma orbitário, 89
Queimadura química, 89
Referências bibliográficas, 89

Introdução

No Pronto-socorro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, os atendimentos de urgências oftalmológicas correspondem a aproximadamente 15% do volume de pacientes que procuram a unidade. Entre as principais queixas, destacam-se olho vermelho, baixa aguda da acuidade visual e traumas oculares.

Trauma ocular

Os traumas oculares são a principal causa de cegueira unilateral no mundo. De maneira geral, o grupo mais afetado corresponde a homens jovens, em idade produtiva, com enorme impacto socioeconômico para todo o país. O atendimento inicial correto pode minimizar sequelas e evitar o agravamento das lesões. Ainda que de maneira geral, o atendimento pelo especialista seja necessário, a suspeição e o reconhecimento das lesões pelo médico generalista é essencial para que o encaminhamento possa ocorrer no momento adequado.

Os traumas oculares incluem lesões mecânicas, químicas, fotoelétricas, térmicas (raras) e por radiação (muito raras).

Os traumas mecânicos podem ser divididos em fechados ou abertos (quando há a abertura da parede ocular, com lesão afetando a espessura total). Estes últimos são geralmente mais graves, podendo resultar em perda visual em até 40% dos casos. Necessitam de pronto reparo cirúrgico na maioria das vezes. Os traumas fechados, felizmente em menor proporção, também podem levar a lesões graves com possibilidade de sequelas visuais. A conscientização da população para atividades e situações de risco, bem como para a necessidade de uso de protetores oculares é a principal medida para a diminuição do número de casos de cegueira decorrentes de traumas oculares.

Trauma ocular fechado

Também chamados traumas contusos, não há lesão que transpasse toda a espessura de nenhuma das paredes do globo ocular, incluindo esclera e córnea. Decorre do impacto de um objeto qualquer contra o globo ocular, é provavelmente o tipo de trauma mais comum. O diagnóstico é feito a partir da história clínica. No exame, deve-se excluir a possibilidade de perfuração ocular ou de corpo estranho intraocular. Se não for possível, deve-se solicitar uma avaliação de urgência ao oftalmologista. Esta mesma conduta vale quando houver diminuição importante da acuidade visual.

Casos mais leves podem ser avaliados ambulatorialmente pelo oftalmologista, mas o paciente sempre deve ser orientado a procurar um especialista assim que possível pela possibilidade da existência de lesões cuja repercussão apareça tardiamente. Casos em que exista diminuição da acuidade visual devem ser avaliados com a maior brevidade possível pelo oftalmologista.

São lesões oculares decorrentes do trauma ocular (em geral, observa-se a associação de diferentes lesões):

- Hiposfagma ou hemorragia subconjuntival (lesão benigna, se descartada a possibilidade de perfuração ocular), tratada com lubrificantes para alívio de sintomas.
- Desepitelização da córnea, que causa sintomatologia muito intensa decorrente da abundante inervação da córnea. Descartada uma lesão de espessura total (ver trauma ocular aberto), pode ser realizado curativo oclusivo com pomada para auxiliar a reepitelização (que pode conter antibiótico, se houver suspeita de contaminação, especialmente em traumas com objetos orgânicos). Quando a lesão for pequena, apenas uma pomada epitelizante associada a lubrificantes pode ser suficiente. Se houver sinais infecciosos já presentes, a oclusão deve ser evitada para permitir o início precoce de antibióticos tópicos, ge-

ralmente quinolonas, havendo então necessidade de encaminhamento imediato ao oftalmologista.

- Corpo estranho superficial, que também desencadeia intensa sintomatologia. É possível tentar a remoção do corpo estranho após anestesia tópica, quando é possível localizá-lo, com jato de soro fisiológico ou utilização de um cotonete. Se removido, é prescrito um antibiótico profilático com lubrificante para sintomatologia. Quando não é possível a remoção do corpo estranho ou existirem sinais infecciosos, o paciente deve ser encaminhado para a avaliação do oftalmologista. Se a história for muito sugestiva de um trauma com corpo estranho e este não for observado na superfície do olho, deve-se pesquisar a possibilidade de um corpo estranho intraocular.
- Hifema ou hemorragia na câmara anterior, sendo obrigatória avaliação com urgência pelo oftalmologista.
- Uveíte traumática, tratada com corticosteroides tópicos e midriáticos, só podendo ser diagnosticada com lâmpada de fenda pelo oftalmologista.
- Hipertensão ocular aguda, que pode ter diversas causa, como o próprio hifema ou deslocamento do cristalino, tendo como principal sintoma dor ocular de forte intensidade, acompanhada de náuseas e vômitos, necessitando de avaliação de urgência pelo oftalmologista. O tratamento é feito com uso de hiperosmóticos (manitol) associado a colírios hipotensores oculares e ao tratamento da causa de base.
- Luxação e subluxação do cristalino, correspondente ao deslocamento do cristalino, que deve ser avaliado pelo oftalmologista.
- Catarata traumática, geralmente de aparecimento tardio, necessitando de correção cirúrgica.
- Iridodiálise, que é a desinserção da íris (parcial ou total), geralmente acompanhada de hifema, necessitando de avaliação do oftalmologista em segundo tempo.
- Recessão angular (lesão do ângulo de drenagem da câmara anterior) que aumenta o risco no longo prazo de aparecimento de glaucoma, tornando necessário o acompanhamento oftalmológico.
- Ciclodiálise (desinserção do corpo ciliar), diagnosticado apenas pelo oftalmologista, em geral, tardiamente por uma hipotensão ocular, o manejo pode ser bastante desafiador mesmo para um especialista.
- Hemorragia vítrea, em geral decorrente da rotura de algum vaso retiniano, tem como sintoma manchas escuras no campo de visão e diminuição da visão, parcial ou total. Necessita de acompanhamento com oftalmologista, até a reabsorção completa ou remoção cirúrgica.
- Descolamento do vítreo posterior, que pode aparecer após um trauma, apesar de ser espontâneo na maior parte das vezes, causando a percepção de manchas móveis no campo de visão, que na maior parte das vezes, apesar de incômodos, não causam diminuição da visão. Necessita de avaliação do oftalmologista.
- Rotura retiniana, muitas vezes decorrentes do descolamento do vítreo posterior e associada à hemorragia vítrea, tem como principal sintoma a percepção de flashes luminosos, que indica necessidade de avaliação urgente especializada.

- Descolamento de retina, com importante defeito da visão, seja setorial, seja de todo o campo, geralmente acompanhado ou precedido por sintomas de hemorragia vítrea, descolamento do vítreo e rotura da retina (muitas vezes associados), necessitando de encaminhamento para correção cirúrgica com urgência.
- Neuropatia óptica traumática, com perda variável da visão e defeito do reflexo pupilar, necessitando de pronta avaliação pelo oftalmologista.

Outras lesões podem ser observadas de maneira mais rara, como roturas de coroide, buraco de mácula, retinopatia escopletária e edema de Berlin, podendo levar à diminuição da acuidade visual. Da mesma forma que todas as demais lesões, necessitam de avaliação do oftalmologista, assim que possível.

Trauma ocular aberto

Os traumas abertos do globo ocular têm, de maneira geral, prognóstico mais reservado. O atendimento inicial correto, evitando-se a manipulação e consequente agravamento das lesões. A principal medida a ser tomada é o curativo não compressivo, usualmente com uma proteção (pode ser o protetor de acrílico quando estiver disponível ou mesmo um copo plástico de café). O paciente deve ser medicado para dor e sempre que necessário, com antieméticos. Não devem ser administrados colírios ou pomadas em olhos possivelmente abertos, pela possibilidade de toxicidade intraocular.

O histórico de impacto de objeto de pequenas dimensões, em alta velocidade ou objeto pontiagudo devem suscitar a desconfiança de possível lesão com perfuração, penetração ou presença de corpo estranho intraocular.

São sinais que pode ter havido um trauma aberto do globo ocular, entre outros:

- Hipotonia ocular.
- Profundidade anormal da câmara anterior (rasa ou muito profunda).
 - Desvio e irregularidade da pupila.
 - Visualização de lesão na córnea ou na esclera.
 - Extrusão de conteúdo ocular.
 - Extensa hemorragia subconjuntival.
 - Grande edema bipalpebral, sem equimose evidente.

Deve ser solicitado uma radiografia de órbitas para descartar corpo estranho intraocular metálico. Se a suspeita de corpo estranho for grande, é recomendável solicitar tomografia de órbitas. Ocasionalmente, corpos estranhos não metálicos só podem ser visualizados com ultrassonografia ocular ou ressonância magnética. Geralmente, estes exames são solicitados após o reparo inicial e o reestabelecimento da integridade do olho.

Um corpo estranho dentro do olho implica em um risco bastante aumentado de infecção ocular (endoftalmite). Há necessidade de antibioticoterapia sistêmica e remoção do corpo estranho o mais brevemente possível.

O reparo dos traumas abertos do globo ocular devem ser realizados em ambiente cirúrgico, com microscópio cirúrgico. É utilizado fio de nylon 10-0 para sutura da córnea. Este mesmo fio pode ser utilizado para a sutura da esclera, mas em geral se dá preferência à utilização de um fio um pouco mais espesso (8-0), inabsorvível, como seda. Pode ser necessária a remoção parcial da íris quando exposta fora do olho por períodos prolongados (mais de 24 horas). O cristalino, quando lesado, pode ser removido, se a visibilidade das estruturas da câmara anterior assim o permitir. O implante da lente intraocular pode ser realizado em casos específicos, mas na maior parte da vezes é realizado em um segundo momento.

No pós-operatório, o acompanhamento oftalmológico é essencial, para garantir controle do processo inflamatório e de possíveis complicações secundárias, como aumento da pressão intraocular (glaucoma), infecção, hemorragias e descolamento da retina, entre outros. O paciente é medicado com colírios antibióticos e corticosteroides, podendo ser necessária a introdução de outras medicações, a critério do oftalmologista.

Trauma orbitário

O choque de objetos contra a órbita pode levar a fraturas das paredes ósseas, especialmente a medial e a inferior, mais finas. Pode ocorrer ainda hemorragia ou ar dentro desta cavidade, levando à síndrome compressiva, que pode comprometer a irrigação do globo e do nervo óptico. Se não tratada prontamente, esta síndrome pode causar até a perda da visão do olho afetado. O tratamento é a cantotomia lateral, uma incisão de espessura total com uma tesoura no canto lateral, na comissura das pálpebras, até a borda óssea, liberando o tendão cantal lateral.

São sinais sugestivos de fratura de órbita:

- Enoftalmo.
- Equimose palpebral.
- Diplopia (visão dupla).
- Enfisema subcutâneo (palpação de ar no subcutâneo).
- Proptose após o aumento da pressão nos seios paranasais (assoar o nariz).

A tomografia de órbitas é o exame de escolha para confirmar o diagnóstico clínico da fratura. O tratamento é conservador, na maioria do caso, com antibióticos cobrindo bactérias comuns às vias aéreas e anti-inflamatórios. A cirurgia é indicada quando houver enoftalmo importante, com comprometimento estético, ou quando houver diplopia persistente.

Queimadura química

O contato de substâncias com pH diferente do fisiológico (entre 7,0 e 7,4) podem promover danos às estruturas oculares. Tanto substâncias ácidas (pH mais baixo) com álcalis (pH maior que 7,4) podem promover destruição tecidual. As lesões por álcalis tendem a ser mais graves que aquelas causadas por ácidos. Quanto mais tempo em contato com os olhos, maior o dano causado. Assim, o atendimento inicial destes casos é essencial. Deve-se iniciar a irrigação imediata do globo ocular com ringer lactato ou soro fisiológico ou ainda água, nesta ordem de escolha. Se houver depósito do produto no fundo de saco, deve ser removido prontamente, após instilação de anestésico com o auxílio de cotonetes. Não se deve tentar neutralizar ácidos com álcalis e vice-versa, pelo risco de agravar as lesões. A neutralização deve ocorrer pela diluição da substância com vários litros de um dos líquidos recomendados. O paciente deve então ser encaminhado para uma avaliação oftalmológica, que fará a quantificação da lesão, observando a opacificação da córnea, a área de desepitelização e especialmente a extensão de limbo lesado. Há possibilidade de dano de estruturas internas, com aparecimento de catarata, atrofia de íris, glaucoma e lesão de retina a médio ou longo prazo. O tratamento será realizado com antibióticos profiláticos, corticosteroide na primeira semana (depois pode ser tóxico), midriáticos, pomadas epitelizantes e lubrificantes. Alguns autores preconizam o uso de vitamina C, que participa do metabolismo do colágeno, como um fator adjuvante. A queimadura da conjuntiva pode promover adesão da pálpebra ao globo ocular (simbléfaro), que precisa ser desfeito. Pode ser necessário em casos mais graves transplante de córnea e mesmo de limbo, com prognóstico reservado quando for necessário.

Referências bibliográficas

- Gómez RM. Urgências oftalmológicas. Revision dos 2209 casos. Bol Hosp Viña Del Mar. 1985;41:46-50.
- Layaun SEED, Schor P, Rodrigues MLV. Perfil da demanda de um serviço de oftalmologia em uma unidade de emergência. Rev Bras Oftalmol. 1992;51:171-3.
- 3. Traumatic corneal abrasion. Lancet 1987;2:1250.
- Kaiser PK. A comparison of pressure patching versus no patching for corneal abrasions due to trauma or foreign body removal. Corneal Abrasion Patching Study Group. Ophthalmology. 1995;102:1936-42.
- Jackson H. Effect of eye-pads on healing of simple corneal abrasions. Br Med J. 1960;2:713.
- Hornblass A. Oculoplastic, Orbital and Reconstructive Surgery. Vol 2. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990. pp. 1477-85.
- Soares EJC, Moura EM, Gonçalves JOR. Cirurgia Plástica Ocular. São Paulo: Roca, 1997. pp.221-42.
- Castro EFS, Kara-Jose N, Kara-Jose JR N. Trauma ocular no Esporte. In: Amatuzzi MM, Carazzato JG, editors. Medicina do Esporte. São Paulo: Roca, 2004. pp. 278-83.
- Kara-Jose N, Castro EFS. Kara-Jose JR N. Trauma ocular. In: Moraes IN, editor. Tratado de Clínica Cirúrgica. São Paulo: Roca, 2005. pp.604-6.

Diagnóstico Diferencial do Olho Vermelho

Sonia Lee

SUMÁRIO

Introdução, 90
Conjuntivite infecciosa, 90
Úlcera de córnea, 90
Uveíte, 90
Glaucoma agudo, 90
Hiposfagma, 91

Introdução

O olho vermelho é queixa comum no pronto-socorro geral e oftalmológico. Doenças diversas podem se manifestar dessa forma, condições que requerem desde cuidado especializado imediato com risco iminente de perda da visão, até situações sem grande gravidade.

Esse diagnóstico diferencial é feito principalmente pela história do paciente, e por sinais que podem ser detectados pelo médico generalista. Destacam-se algumas situações de alerta, em que o paciente deve ser encaminhado ao oftalmologista o mais rapidamente possível.

Conjuntivite infecciosa

Sinais e sintomas-chave: secreção ocular, fotofobia, edema palpebral.

Normalmente, a conjuntivite inicia-se unilateralmente e pode evoluir bilateralmente. Há desconforto e ardência ocular e obrigatoriamente secreção conjuntival. Embora as conjuntivites tenham um caráter autolimitado, na maioria das vezes, algumas complicações devem ser tratadas e seguidas pelo oftalmologista (caso das ceratites subepiteliais e pseudomembranas tarsais). O tratamento é com sintomáticos (colírios lubrificantes), em alguns casos sendo utilizados antibióticos e corticosteroides tópicos.

Alerta: conjuntivites em grupos especiais de pacientes (conjuntivites neonatais, em usuários de lentes de contatos, pacientes imunossuprimidos), piora da acuidade visual no decorrer da conjuntivite.

Úlcera de córnea

Sinais e sintomas-chave: dor ocular importante, fotofobia, diminuição da acuidade visual, de início abrupto e unilateral.

A úlcera de córnea pode ter diversas etiologias, as mais comuns são as bacterianas, o herpes vírus, e mais incomuns as fúngicas. Usualmente há uma condição que favorece o aparecimento da úlcera: lentes de contato, trauma ocular (inclusive cirurgia), infecção herpética prévia, alteração palpebral que dificulte o fechamento palpebral ou mau posicionamento dos cílios (triquíase). O tratamento é feito com agentes específicos tópicos (antibióticos, antivirais ou antifúngicos) e a reavaliação é diária por risco de perfuração ocular.

Alerta: todos os casos suspeitos devem ser encaminhados imediatamente ao oftalmologista.

Uveíte

Sinais e sintomas-chave: dor ocular de leve a moderada, fotofobia, alteração variável da acuidade visual, de início mais insidioso. Unilateral ou bilateral.

As uveítes podem causar sintomas muito variáveis. Início mais insidioso, com piora gradual. A uveíte pode ser a única manifestação de doenças reumatológicas ou infecciosas, é muito importante a investigação e o seguimento desses pacientes.

Alerta: todos os casos suspeitados devem ser encaminhados ao oftalmologista.

Glaucoma agudo

Sinais e sintomas-chave: dor ocular importante (muitas vezes com náuseas e vômitos), diminuição da acuidade visual, tensão oculodigital aumentada e unilateral.

O glaucoma agudo é uma situação em que o paciente tem dor ocular de grande intensidade, por aumento agudo da pressão ocular, acompanhado muitas vezes de náuseas e vômitos. Há embaçamento importante da visão. A tensão oculodigital é um exame simples, que pode ser realizado sem nenhum aparelho complementar, muito útil em condições unilaterais, uma vez que será mais fácil detectar uma diferença entre as tensões oculares. O tratamento deve ser imediato, com hipotensores oculares administrados de forma sistêmica (acetazolamida via oral e manitol endovenoso) e tópica (maleato de timolol, tartarato de brimonidina, dorzolamida), além de colírio miótico (pilocarpina). Assim que a transparência corneana for restabelecida com a diminuição da pressão ocular, a visão do paciente melhora, assim como a dor, e poderá ser realizado procedimento de iridotomia a laser, tratamento definitivo para impedir novas crises de glaucoma agudo (Figura 1).

Alerta: todos os casos suspeitados devem ser encaminhados imediatamente ao oftalmologista.

Hiposfagma

Sinais e sintomas-chave: mancha vermelha subconjuntival, bem delimitada, indolor, de início abrupto e unilateral.

Embora alguns pacientes tenham um histórico de manobra de Valsalva (tosse, esforço físico extremo) ou manipulação local (ato de coçar os olhos), a maior parte não terá nenhuma razão para o aparecimento do hiposfagma. Normalmente não há nenhum sintoma ou sinal associado, apenas a queixa do aparecimento da mancha vermelha, visível, subconjuntival, de aparecimento repentino (classicamente o paciente se queixa de ter "acordado com a mancha"). Nenhum tratamento é necessário.

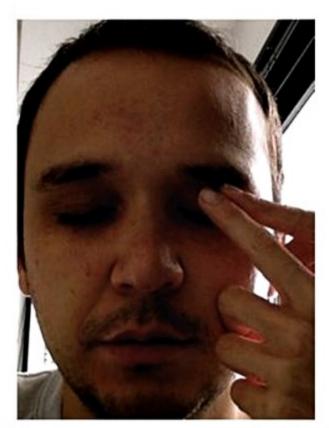


Figura 1. Glaucoma agudo - exame de tensão oculodigital. Em manobra bimanual, delicadamente estima-se a pressão ocular, comparando ambos os olhos.

Alerta: se o paciente tiver qualquer sintoma associado, deve ser suspeitada outra causa de olho vermelho.

	Unilateral	Acuidade visual	Dor	Fotofobia	Secreção
Conjuntivite	Inicia unilateral, podendo evoluir para bilateral	Normal	Ardência	Sim	Sim
Úlcera de córnea	Sim	Diminuída em grau variável	Importante	Sim	Nenhuma ou pouca secreção
Uvelte	Unilateral ou bilateral	Diminuída em grau variável	Grau variável	Sim	Não
Glaucoma agudo	Sim	Diminuída	Importante	Sim	Não
Hiposfagma	Sim	Normal	Indolor	Não	Não

Perda Visual Aguda

Leandro Cabral Zacharias

SUMÁRIO

Introdução, 92

Opacidade de meios, 92

Córnea, 92

Câmara anterior, 93

Cavidade vitrea, 93

Doenças da retina, 94

Descolamento de retina, 94

Oclusões vasculares, 94

Degeneração macular relacionada à idade (DMRI), 96

Doenças da via óptica, 96

Neuropatia óptica isquémica, 96

Neurite óptica, 97

Considerações finais, 97

Referências bibliográficas, 97

Introdução

Perda visual aguda é um quadro sindrômico extremamente importante de ser reconhecido. O diagnóstico diferencial é relevante pela gravidade das afecções causadoras e pela necessidade de diagnóstico e tratamento precoces.

A caracterização desta perda auxilia na distinção entre diversos diagnósticos diferenciais:

- Uni ou bilateral.
- Transitória ou persistente.
- Central ou setorial.
- Aparecimento súbito ou piora progressiva.
- Sintomas associados: dor ocular, fotopsias, moscas volantes, cefaleia, entre outros.

Didaticamente, podem ser agrupadas as causas de perda visual aguda da seguinte maneira:

- Opacidade de meios.
- Doenças da retina.
- Doenças da via óptica.
- Traumas.

Opacidade de meios

O estímulo luminoso deve cruzar diversas estruturas intraoculares até ser absorvido e processado pela retina (que converte o estímulo luminoso em elétrico). São estas as estruturas: córnea, câmara anterior (espaço opticamente vazio entre a córnea e a íris), cristalino e humor vítreo. A perda de transparência de qualquer destas estruturas acarretará em perda visual.

Córnea

Pode ocorrer perda de transparência em casos de edema corneano ou em infecções corneanas.

A córnea é uma estrutura que não contém vasos sanguíneos, e recebe nutrição em grande parte do ar ambiente. Maus usuários de lente de contato, que utilizam lentes com baixa transmissibilidade de oxigênio, ou por muitas horas ininterruptas, ou durmam com a lente, podem ocasionar hipóxia local com consequente perda de transparência. Caracteristicamente, as pessoas observam halos coloridos em volta de fontes luminosas, pela difração dos raios na córnea edemaciada (Figura 1). Nestes casos, deve-se interromper o uso das lentes até cessarem os sintomas.

As infecções corneanas podem ser bacterianas, fúngicas, virais ou até por protozoários. Caso haja defeito epitelial, recebem o nome de úlceras (Figura 2). Além da perda visual, muitas vezes súbita, observa-se hiperemia

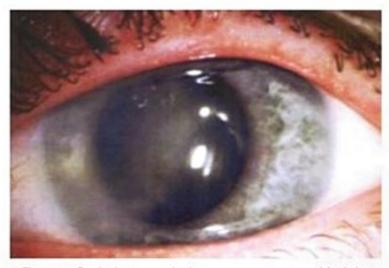


Figura 1. Perda da transparência comeana em mau usuário de lente de contato.



Figura 2. Úlcera de córnea extensa.

conjuntival importante e dor/desconforto associado. É imperativa a coleta de material para Gram e cultura, e a introdução de antibioticoterapia tópica.

Câmara anterior

Geralmente é opticamente vazia. Pode estar preenchida por células hemáticas ou inflamatórias.

A presença de sangue na câmara anterior recebe a denominação de hifema, e pode ocorrer após um trauma, com ruptura do esfincter da íris, ou em condições em que ocorra a formação de neovasos no seguimento anterior (Figura 3). Diversas doenças, tais como a retinopatia diabética proliferativa ou a oclusão de veia central da retina, cursam com isquemia retiniana e aumento da produção de VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular). A síntese desta proteína desencadeia, em alguns casos, a formação de neovasos no seguimento anterior, que podem sangrar, ocasionando o hifema, ou podem obstruir a malha trabecular, gerando um tipo secundário de glaucoma de difícil tratamento (glaucoma neovascular) (Figura 4).

Células inflamatórias na câmara anterior, quando muito exacerbadas, podem gerar um nível denominado

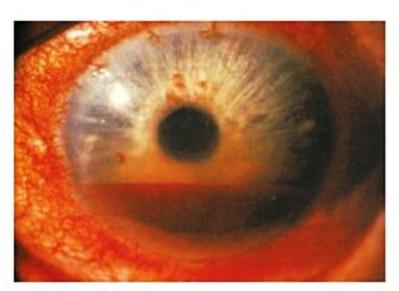


Figura 3. Observa-se nível de sangue (hifema) na câmara anterior.

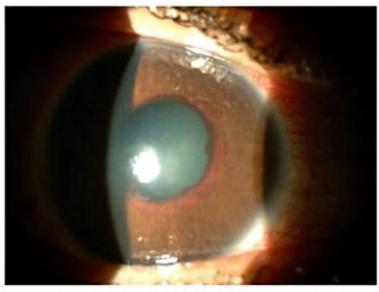


Figura 4. Caso de glaucoma neovascular. Observar a ampla trama de neovasos no bordo pupilar

hipópio, que, sobretudo após cirurgias intraoculares, é um sinal sugestivo de infecções intraoculares, especialmente se houver dor associada.

Cavidade vítrea

As mesmas condições que causam hifema (trauma ou produção exacerbada de VEGF) podem ocasionar hemorragia vítrea (HV). Além disso, uma das principais causas de HV é o descolamento do vítreo posterior agudo, discutido mais adiante. No caso de meios turvos, havendo impossibilidade de se examinar a retina, deve-se lançar mão da ultrassonografia ocular, que possibilita conhecer o posicionamento das estruturas oculares, mesmo em situações desfavoráveis de opacidades de meios.

Após manobra de Valsalva intensa, alguns pacientes podem também apresentar hemorragias pré-retinianas extensas, que podem gerar perda visual profunda no olho acometido, mas geralmente apresentam resolução espontânea após alguns meses de acompanhamento (Figura 5).

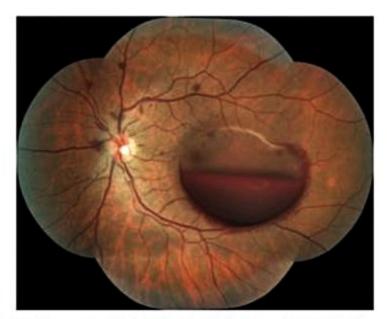


Figura 5. Hemorragia pré-retiniana após manobra de Valsalva.

Doenças da retina

A retina é a estrutura fundamental para a percepção visual. Diversas afecções retinianas podem gerar perda visual aguda, seguem algumas condições mais prevalentes:

- Descolamento de retina (DR).
- Oclusões vasculares.
- Degeneração macular relacionada à idade forma exsudativa.

Descolamento de retina

Do ponto de vista histológico, a retina apresenta 10 camadas, as 9 internas denominadas de retina neurossensorial, com origem embriológica diferente da décima camada, o epitélio pigmentado da retina (EPR). Por definição, denomina-se descolamento de retina (DR) a separação entre a retina neurossensorial e o EPR. São três os principais tipos de DR:

- Regmatogênico.
- Exsudativo.
- Tracional.

O DR regmatogênico (Figura 6) origina-se de uma rasgadura ou buraco atrófico na retina. Na maioria das vezes, o surgimento é ligado a processo de descolamento do vítreo posterior (DVP).

O humor vítreo é formado por água e fibras de colágeno ligados por moléculas de ácido hialurônico. Com o passar dos anos, a ponte entre moléculas se torna mais frágil, e ocorre processo de liquefação vítrea progressiva. O vítreo, inicialmente aderido à superfície da retina, subitamente se solta da adesão ao nervo óptico, e uma onda centrífuga se propaga até a periferia, onde este nunca se solta. Este processo ocorre na maioria dos indivíduos em um dado momento da vida. Em 10 a 15% das vezes, ocorrem rasgaduras retinianas nesse processo.

Sintomas de DVP: moscas volantes e fotopsias (raios luminosos).

Figura 6. Descolamento de retina regmatogênico temporal poupando a mácula.

Dica: sempre examinar a periferia da retina em pacientes com queixas de moscas volantes e/ou fotopsias.

Fatos DR regmatogênico:

- Prevalência: 1/10.000 habitantes-ano.
- Gênese: 10% ligado a trauma; 90% espontâneo.
- Miopia: 40% dos descolamentos.
- Chance do olho contralateral apresentar descolamento: em torno de 10%.

A retina descolada apresenta processo de apoptose de fotorreceptores por falta de nutrição proveniente da coroide, portanto, uma cirurgia corretiva deve ser realizada com urgência.

O DR exsudativo (Figura 7) relaciona-se geralmente com patologias sistêmicas ou inflamatórias que cursem com acúmulo de líquido sub-retiniano. Destacam-se: síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, tumores intraoculares, hipertensão arterial maligna, eclâmpsia, entre outros. Nestes casos, a resolução do DR ocorre após se tratar a causa base.

Dica DR exsudativo: líquido sub-retiniano muito móvel – migra conforme posição do indivíduo.

O DR tracional ocorre após proliferação de tecido fibrovascular por sobre a retina, em patologias que cursam com produção aumentada de VEGF, como na retinopatia diabética proliferativa. Se a região macular estiver ameaçada ou descolada, pode-se lançar mão de vitrectomia para dissecar o tecido fibrovascular da retina, favorecendo a reposição dos tecidos (Figura 8).

Oclusões vasculares

Dividem-se em oclusões arteriais ou venosas.

As oclusões arteriais quase sempre estão relacionadas à migração de êmbolo de cálcio, proveniente das válvulas cardíacas ou artérias carótidas.

Quadro clínico: indivíduos geralmente ao redor da sétima década de vida, queixando-se de perda visual súbita,

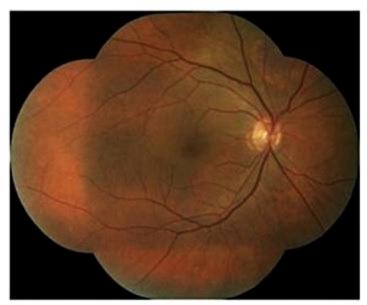


Figura 7. Descolamento de retina exsudativo secundário a hemangioma de coroide nasal superior. Houve resolução do quadro após fotocoagulação a laser da lesão.

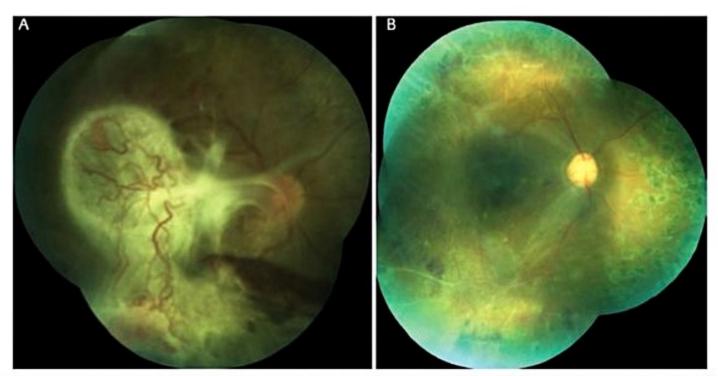


Figura 8. Descolamento de retina tracional em paciente diabético tipo I com 39 anos de idade. (A) Aspecto pré-operatório – acuidade visual de conta dedos. (B) Aspecto pós-operatório – acuidade visual de 0,5.

indolor e profunda. O exame revela retina pálida no território ocluído, e muitas vezes visualiza-se o êmbolo impactado. O aspecto clássico é de mácula em cereja (Figura 9).

Tratamento: sempre encaminhar para investigação do foco embólico, solicitando ultrassonografia de carótidas e ecocardiograma transesofágico. Se nas primeiras 24 horas, tentar mobilizar o embolo (massagem ocular vigorosa, paracentese de câmara anterior, oxigênio hiperbárico).

As oclusões venosas dividem-se em oclusões de ramo venoso ou de veia central da retina. As oclusões de ramo venoso originam-se quase na totalidade de hipertensão arterial cronicamente mal controlada, que ocasiona espessamento da parede arterial. Como a artéria e a veia dividem a mesma adventícia no cruzamento arteriovenoso, o espessamento da parede arterial (cruzamento arteriovenoso patológico) gera fluxo sanguíneo turbilionar, que predispõe à oclusão venosa (Figura 10).

As oclusões de veia central da retina (Figura 11) estão muitas vezes associadas a comorbidades sistêmicas, como hipertensão arterial, diabete ou dislipidemia. Como

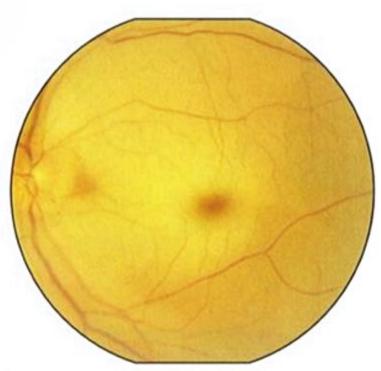


Figura 9. Oclusão da artéria central da retina. Aspecto clássico de mácula em cereja.



Figura 10. Oclusão de ramo de veia central da retina. Observar as hemorragias em chama de vela e exsudatos duros no território acometido.

Figura 11. Oclusão de veia central da retina. Observar a quantidade de exsudatos algodonosos.

fator de risco local, destaca-se glaucoma. Em pacientes com menos de 40 anos de idade, deve-se pesquisar estados de hipercoagulabilidade.

A baixa visual nos casos de oclusão venosa é bastante variável, dependendo do grau de isquemia gerado e do comprometimento macular. O mapeamento de retina revela hemorragias intrarretinianas no território acometido, exsudatos algodonosos e aumento da tortuosidade venosa.

Em casos graves de isquemia com surgimento de neovasos, deve-se realizar ablação com laser das áreas isquêmicas; casos de edema macular são tratados com injeções intravítreas de antiangiogênicos.

Os casos de oclusão venosa devem ser seguidos mensalmente pela possibilidade de aparecimento de neovascularização de íris e seio camerular, com consequente quadro de glaucoma neovascular (no passado chamado glaucoma dos cem dias, pelo tempo em que ocorria após a oclusão).

Degeneração macular relacionada à idade (DMRI)

Doença multifatorial que, por definição, acomete indivíduos acima dos 60 anos. Além de componente genético, estão envolvidos na gênese exposição ao sol, tabagismo e alimentação pobre em verduras. Apresenta duas formas: a seca responde por aproximadamente 80% dos casos e caracteriza-se por atrofia progressiva da retina; a forma úmida é menos frequente, mas apresenta evolução bem mais rápida.

Pacientes acometidos queixam-se de escotoma no centro da visão, metamorfopsia (linhas entortam) e dificuldade à leitura. Ao mapeamento da retina, observam-se drusas de coroide, hemorragias sub-retinianas (Figura 12), cistos intrarretinianos e elevação da região macular. O tratamento é realizado com injeções intravítreas de antiangiogênicos.



Figura 12. Hemorragia sub-retiniana macular em caso de degeneração macular relacionada à idade, na forma exsudativa.

Doenças da via óptica

Do ponto de vista neuroftalmológico, deve-se lembrar de duas condições extremamente importantes: a neuropatia óptica isquêmica e a neurite óptica.

Neuropatia óptica isquêmica

A neuropatia óptica isquêmica representa o infarto do nervo óptico.

Em 90% dos casos, a afecção acomete a porção anterior do nervo óptico, denominada neuropatia óptica isquêmica anterior (NOIA).

A NOIA pode ser classificada em arterítica (NOIA-A), geralmente causada por arterite temporal (mas também pode ser manifestação de outras vasculites), que representa 10 a 20% dos casos, e NOIA não arterítica (NOIA-NA), que constitui a maioria dos casos.

No caso da NOIA-NA, os pacientes geralmente apresentam fatores de risco para arteriosclerose como hipertensão arterial, diabete ou hipercolesterolemia. Acredita--se que fatores anatômicos predisponentes do disco óptico (discos pequenos) sejam importantes na gênese.

O quadro clínico típico ocorre em indivíduos acima dos 50 anos, que referem perda visual súbita e indolor. Geralmente, na forma arterítica, a perda visual é mais grave do que na NOIA-NA. O exame do campo visual mostra defeito que geralmente é do tipo altitudinal (defeito que respeita o meridiano horizontal, mais comumente acometendo o campo visual inferior). Outras alterações campimétricas também são possíveis.

Ao fundo de olho se observa, na fase aguda, edema de papila usualmente associado a hemorragias peripapilares. O edema de papila geralmente cede após algumas semanas, substituído por atrofia óptica. A arterite temporal geralmente se apresenta em indivíduos acima dos 70 anos, com astenia, perda de peso, claudicação ao mastigar, além de hipersensibilidade na região temporal. Algumas vezes, pode-se palpar a artéria temporal espessada. O quadro oftalmológico é similar ao da NOIA-NA. O diagnóstico presuntivo se dá por provas inflamatórias alteradas (VHS e proteína C reativa). O diagnóstico de certeza é obtido por biópsia da artéria temporal.

O tratamento da NOIA-A é uma emergência médica. A boa resposta ao corticosteroide (60 a 120 mg por dia, 1 a 2 mg/kg/dia) e a melhora da evolução com o tratamento precoce tornam o início imediato e agressivo do tratamento como o objetivo a ser atingido após a realização do diagnóstico. A história natural da doença mostra que o acometimento do olho contralateral ocorre em 25 a 50% dos pacientes dias a semanas após o envolvimento do primeiro olho, se o tratamento adequado não for iniciado.

DICA: Pesquisar arteriosclerose, hipotensão noturna e apneia obstrutiva do sono, em casos de NOIA-NA.

Neurite óptica

Engloba doenças causadas por inflamação, infecção ou desmielinização do nervo óptico e suas bainhas.

A neurite óptica pode ser o resultado de processos infecciosos e inflamatórios, como sífilis e sarcoidose, mas geralmente é de causa idiopática resultante de evento desmielinizante do nervo óptico. É mais comum em mulheres com idade entre 18 e 40 anos, que se queixam de perda visual com piora ao longo de dias, diminuição da visão de contraste e de cores (com diminuição da intensidade das cores saturadas). Em torno de 90% dos casos, há dor periocular ou retro-ocular, que piora com a movimentação ocular.

O exame oftalmológico revela redução da acuidade visual, alteração na visão de cores, defeito de campo visual e um defeito pupilar aferente relativo.

O defeito campimétrico mais característico é o escotoma central ou cecocentral. Ao fundo de olho observase edema de papila ou aspecto normal dependendo de acometimento do nervo óptico ser anterior ou envolver as porções mais posteriores do nervo (neurite retrobulbar). Hemorragias são incomuns, e o edema de papila geralmente não é muito intenso. Exsudatos retinianos podem ocorrer nos pacientes com neurorretinite.

Os exames de imagem são importantes no diagnóstico da neurite óptica, bem como no diagnóstico diferencial com outras neuropatias, afastando causas compressivas. A ressonância magnética pode demonstrar placas de hipersinal na janela T2, sugerindo doença desmielinizante.

Cerca de 50 a 70% dos pacientes com neurite óptica isolada apresentam lesões desmielinizantes multifocais,

hiperintensas em T2, no corpo caloso, na substância branca periventricular ou em outras partes do encéfalo, clinicamente assintomáticas. Em torno de 56% dos pacientes com lesões à ressonância magnética, desenvolvem esclerose múltipla após 1 ano, contra apenas 16% dos pacientes sem lesões.

Com relação ao tratamento de casos de neurite óptica, um grande estudo denominado ONTT dividiu pacientes com neurite óptica em três grupos: tratamento expectante, prednisona via oral (1 mg/kg/dia, por 14 dias) ou metilprednisolona endovenosa (1 g EV, ao dia) seguido por via oral.

Este estudo demonstrou que o corticosteroide via oral, além de não garantir melhora visual, aumenta o número de recidivas; o endovenoso garante melhora visual mais acelerada que a conduta expectante, mas não há diferença visual entre os grupos após 1 ano de seguimento. O tratamento com corticosteroide EV parece diminuir o desenvolvimento de esclerose múltipla, sobretudo nos três primeiros anos de acompanhamento.

Com base nesse estudo usa-se o corticosteroide EV (metilprednisolona 250 mg, a cada 6 horas) nos casos de perda visual grave ou bilateral e também nos pacientes com neurite óptica e sinais de desmielinização intracraniana.

O corticosteroide endovenoso é mantido por 3 dias e depois substituído por prednisona por via oral (1 mg/ kg/dia) por mais 11 dias, então reduzido gradualmente até a remoção completa.

Quadro	1. Comparat	ivo entre neurite d	optica e NOIA	
	Idade	Defeito campimétrico	Dor ocular	Patologias associadas
NOIA	Acima de 50	Altitudinal	Não	Arterite temporal
Neurite óptica	18 a 40	Central ou cecocentral	Sim (90%)	Esclerose múltipla

Considerações finais

Diversas patologias podem levar à perda visual aguda. Um médico generalista deve estar ciente das principais causas e suas manifestações, para tomada de conduta e encaminhamento, potencializando as chances de recuperação visual.

Referências bibliográficas

- Monteiro MLR, editor. Neuroftalmologia. Coleção CBO. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2014.
- 2. Ryan SJ, editor. Retina. 5. ed. Elsevier, 2013.
- Alves MR, Nakashima Y, Tanaka T. Clínica oftalmológica. Condutas práticas em oftalmologia. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2013.
- 4. Kanski JJ. Oftalmologia Clínica. Uma abordagem sistemática. 5. ed. Elsevier, 2004.

Cirurgia e Pós-Operatório do Paciente Oftalmológico

Aloísio Fumio Nakashima Marcelo Mendes Lavezzo Marcio Mendes

SUMÁRIO

Manejo pós-operatório do paciente oftalmológico, 98

Vias lacrimais, 98

Cirurgias palpebrais, 99

Cirurgia de exérese do pterígio, 100

Cirurgia de correção do estrabismo, 101

Cirurgia refrativa, 102

Cirurgia neuro-oftalmológica, 103

Conceitos básicos em cirurgia de catarata, 105

Cuidados pós-operatórios para cirurgia de catarata, 105

Conceitos básicos em cirurgia de glaucoma, 106

Cuidados básicos em cirurgia de retina, 107

Perspectivas e considerações finais, 107

Referências bibliográficas, 108

Manejo pós-operatório do paciente oftalmológico

Neste capítulo serão abordadas questões relativas aos pós operatórios de diferentes doenças oftalmológicas.

Vias lacrimais

As vias lacrimais comunicam a fenda palpebral com a fossa nasal. São constituídas superiormente de dois canalículos situados nas margens palpebrais superior e inferior. Eles se confluem para formação do canalículo comum e, então, o saco lacrimal. Logo abaixo do saco lacrimal, origina-se o ducto nasolacrimo. Esse ducto tem abertura no meato nasal inferior (Figura 1).

As alterações mais comuns nas vias lacrimais são:

- Infecções (agudas ou crônicas).
- Traumas.
- Obstruções (congênitas ou adquiridas).
- Estenose dos pontos lacrimais.
- Litíase (mais raro).

As dacriocistites agudas devem ser tratadas com antibioticoterapia sistêmica, geralmente sendo as cefalosporinas de primeira geração suficientes na maioria dos casos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e analgésicos via oral. Na persistência por período prolongado da tumefação do saco lacrimal que gere muito desconforto ao paciente, ou formação de abcesso, fica indicada a drenagem por via percutânea com agulha de grosso calibre após anestesia local.

A cirurgia é indicada de forma geral nos casos em que haja necessidade de reconstituição do fluxo lacrimal adequado para a fossa nasal.

Nos casos de obstrução congênita que não regridem espontaneamente até um 1 ano de vida, fica indicada sondagem com irrigação e possível intubação da via lacrimal acometida. A sonda de silicone de Crawford, se utilizada, deve permanecer por até três semanas. Há necessidade de orientar os pais da criança sobre a possibilidade de deslocamento da sonda pela própria criança, tanto pela fenda palpebral quanto pela fossa nasal. Caso isso aconteça, deve ser encaminhada ao cirurgião, não sendo necessária nenhuma medida adicional. Importante lembrar também que não se deve tentar retirar ou cortar a sonda, mesmo que ela esteja muito exposta pela fenda palpebral. A retirada em casos como esses geralmente tem de ser auxiliada por otorrinolaringologista com uso de nasofibroscópio. AINES ou antibioticoterapia sistêmica ou tópica

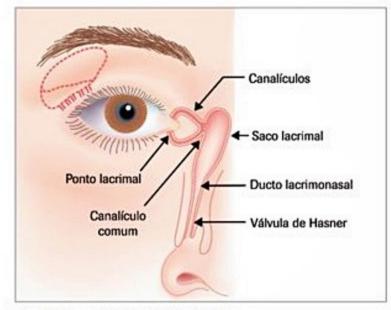


Figura 1. Anatomia das vias lacrimais.

geralmente não são necessárias no pós-operatório nesses casos. Indica-se apenas analgesia via oral, se necessário.

Nos casos em que a sondagem e a intubação não surtiram efeito ou nos casos de obstrução em adultos fica indicada a dacriocistorrinostomia transcutânea ou endonasal. Consiste em criar uma janela óssea através do osso lacrimal e comunicar as mucosas da fossa nasal e do saco lacrimal. A sonda de Crawford pode ser utilizada ou não durante 3 a 4 semanas, em média. Há controvérsia quanto à antibioticoterapia nesses casos, no entanto recomenda-se no peri e pós-operatório durante 7 dias. As cefalosporinas de primeira geração são a primeira escolha. AINES e analgésicos também são recomendados de rotina, assim como sprays nasais. Estes últimos com intuito de evitar formação excessiva de crostas na fossa nasal e consequentes sinéquias.

As recomendações são as mesmas para os casos de cirurgia de obstrução pós-traumáticas.

E naqueles casos de obstrução de canalículos ou pontos lacrimais, a prescrição apenas de antibióticos tópicos (quinolonas) é suficiente em razão da pequena área de ferida cirúrgica.

Cirurgias palpebrais

Figuram entre as doenças que mais frequentemente acometem as pálpebras: calázio, dermatocálase, entrópio, ectrópio, ptose, retração, tumores.

Há diversas técnicas para cada doença que acomete as pálpebras. Via de regra, todas elas exigem cuidados pósoperatórios semelhantes.

Para fins didáticos, as cirurgias podem ser separadas em dois grupos.

A. Cirurgias que agridem os tecidos posteriores ao septo orbital:

- Blefaroplastia.
- Ptose.
- Retração palpebral.
- Tumores com infiltração de tecidos profundos.
- Pós-traumáticas.
- B. Cirurgias que não agridem esses tecidos:
- Calázio.
- Tumores cutâneos.
- Ectrópio.
- Entrópio.
- Triquíase.
- Pós-traumáticas.

As cirurgias palpebrais estão divididas em dois grupos, pois naquelas em que houver agressão aos tecidos posteriores, aumentam as chances de complicações infecciosas (celulite orbital) ou hematomas perioculares (Figura 2). Ambas as situações representam risco para a visão. Então, embora nesses casos não haja unanimidade na decisão sobre a prescrição de antibioticoterapia, recomenda-se o uso nos primeiros dias do pós-operatório. Orientações quanto ao repouso relativo também são importantes a fim de evitar sangramentos orbitais.

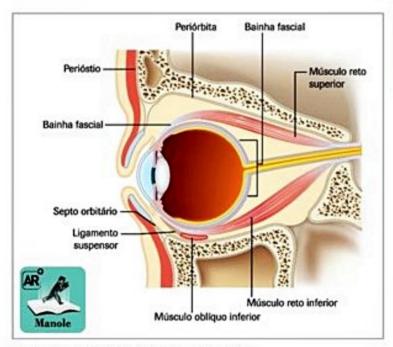


Figura 2. Corte sagital da região orbitária.

As compressas frias são de grande valia para alívio de sintomas de cirurgias oculoplásticas em geral. Curativos oclusivos devem ser evitados, pois retardam a cicatrização.

Em casos de traumas, as feridas devem ser fechadas preferencialmente nas primeiras horas, embora se obtenham bons resultados mesmo após 3 dias do trauma. Vacinação antitetânica deve ser indicada conforme conduta corriqueira, assim como profilaxia para rabdovírus em casos de acidentes com animais mamíferos não domiciliados com risco de transmissão da raiva. Antibioticoterapia é recomendada nesses casos.

As cirurgias orbitais mais comuns se resumem na reconstituição de paredes orbitais (fraturas), descompressão orbital (orbitopatia distireoidiana) e exérese de tumores.

Os cuidados pós-operatórios desses pacientes se assemelham àqueles dispensados aos que foram submetidos a cirurgias com manipulação do tecido pós-septal, ou seja, antibioticoterapia (controverso), AINES e analgesia para alívio dos sintomas, assim como repouso relativo nos primeiros dias da recuperação.

Devem ser salientadas as recomendações sobre a prescrição de antibióticos pós-operatórios. Embora controversa nos casos anteriormente mencionados, paira menor dúvida sobre a recomendação em casos de abordagens extensas (Figura 3) e em pacientes imunocomprometidos ou que apresentem infecções vigentes na localidade, como sinusite.

Drenos de Penrose podem ser fixados na pálpebra inferior e deixados por alguns dias, nos casos de formação de celulites orbitais ou de grande probabilidade de sangramentos, até que esses riscos diminuam.

As suturas nas áreas de pouca tração (pele) podem ser retiradas de 4 a 5 dias depois da cirurgia, já as suturas que envolvem tecidos mais profundos e até músculos devem ser retiradas por vezes até 3 semanas depois do ato cirúrgico.





Figura 3. Abordagem extensa em caso de carcinoma espinocelular palpebral do canto nasal.

Cirurgia de exérese do pterígio

O pterígio é uma neoformação de tecido fibrovascular que cresce superficialmente sobre a córnea e traciona a conjuntiva bulbar. A etiologia é incerta, porém há forte evidência de que a exposição à radiação ultravioleta seja fundamental para o aparecimento do pterígio. A prevalência é de até 22,5% nas regiões equatoriais, enquanto nas regiões entre os trópicos de Câncer e de Capricórnio, a prevalência se reduz para 2%.

A classificação do pterígio e o devido tratamento podem ser observados no Quadro 1.

Existem diferentes modalidades cirúrgicas para a exérese do pterígio, podendo ser associadas ou não, a saber:

- Excisão simples: esclera exposta, fechamento conjuntival primário e rotação de retalho conjuntival.
- Terapia antiproliferativa: betaterapia, tiotepa e mitomicina C (pré, intra e pós-operatórios).
- Transplante de conjuntiva autóloga livre, com ou sem tecido límbico.
 - Transplante de membrana amniótica.

A recorrência do pterígio pode ocorrer em todas as técnicas cirúrgicas, porém esta taxa é de 6 e 25 vezes mais

Classificação	Características	Tratamento
Grau I	Avança sobre a córnea menos de 2 mm Geralmente assintomático ou pouco desconforto	Colfrios lubrificantes Colfrios vasoconstritores Compressas frias
Grau II	Estende-se sobre a cómea por cerca de 2-4 mm Pode induzir o astigmatismo e a redução da acuidade visual	Idem pterigio grau I Cirurgia
Grau III	Avança sobre a córnea por mais de 4 mm, podendo causar redução da acuidade visual, limitação da motilidade ocular e diplopia	Idem pterígio grau I Cirurgia

alta nas técnicas que não utilizam o transplante autólogo de conjuntiva e caso a mitomicina C intra ou pós-operatória não seja utilizada, respectivamente.

Quanto ao pós-operatório, como é preconizada a sutura da conjuntiva com nylon 10-0, a sensação de corpo estranho e o desconforto ocular são comumente relatados. Além disso, são comuns hiperemia e certo edema da conjuntiva (quemose). Essas queixas diminuem drasticamente com o tempo da retirada dos pontos, procedimento realizado com cerca de duas semanas, usualmente. Com um mês de pós-operatório, a hiperemia e a inflamação conjuntivais costumam ceder por completo.

São medicações geralmente utilizadas no pós-operatório da cirurgia de exérese do pterígio:

- Colírio antibiótico: quinolonas de segunda geração, p. ex., ofloxacino 0,3% ou ciprofloxacino 0,3%, 1 gota no olho operado de 4/4 horas ou 6/6 horas, por 7 dias.
- Colírio anti-inflamatório esteroidal, como a dexametasona 0,1%, 1 gota no olho operado a cada 4 horas, por 7 dias, com esquema de desmame gradual a cada 5 a 7 dias, até completa suspensão. Vale ressaltar as possíveis complicações do uso crônico de corticosteroide do ponto de vista oftalmológico: aumento da pressão intraocular e formação de catarata, cabendo ao médico alertar o paciente do uso criterioso dessa medicação.
- Colírio lubrificante, como a carmelose sódica 0,5%, ou hialuronato de sódio 1 mg/mL, ou hipromelose, 1 gota no olho operado a cada 4 horas ou sempre que o paciente apresentar desconforto ocular.
- Em casos de extremo desconforto, pode ser associado um gel lubrificante que proporcione alívio dos sintomas por um tempo mais prolongado, como o dexpantenol 50 mg/g, aplicar um pouco na conjuntiva tarsal, 3 vezes ao dia.
- Sempre que necessário, associar analgésicos comuns via oral, como o paracetamol ou dipirona e com-

Pode ser usada uma associação de antibiótico com corticosteroide para facilitar a posologia e a adesão do paciente.

pressas geladas com soro fisiológico 0,9% ou água filtrada por 5 a 10 minutos, cerca de 5 vezes por dia.

Os sinais de alerta a serem relacionados com a cirurgia de exérese do pterígio são: hiperemia persistente, dor ocular de forte intensidade, redução da acuidade visual e restrição da motilidade ocular extrínseca com queixa de diplopia ou não. Nesses casos, é mister a avaliação por um oftalmologista que possa examinar o paciente de forma mais pormenorizada e tomar as condutas necessárias.

As principais complicações pós-operatórias da cirurgia de exérese do pterígio encontram-se no Quadro 2

Cirurgia de correção do estrabismo

O estrabismo é definido como a perda do paralelismo entre os olhos, isto é, os dois olhos não estão corretamente alinhados entre si. Existem diferentes tipos de estrabismo:

- Convergente ou esotropia (desvio para dentro).
- Divergente ou exotropia (desvio para fora).
- Vertical (desvio para baixo ou para cima).

Complicação	Conduta
Edema da conjuntiva transplantada (quemose)	Colfrio de corticosteroide Compressas frias
Afilamento comeoescleral com defeitos epiteliais corneanos - desnivelamento entre a região da cirurgia e a córnea adjacente levando à formação de área de afilamento corneano com risco de perfuração	Colírios lubrificantes Abordagem cirúrgica, se afilamento corneano importante (patch corneoescleral)
Cistos de inclusão epitelial	Excisão cirúrgica
Granuloma da cápsula de Tenon	Excisão cirúrgica
Astigmatismo irregular	Correção da ametropia com lentes apropriadas
Retração do enxerto com área de esclera exposta	Conduta expectante Reabordagem cirúrgica
Necrose do enxerto	Conduta expectante Reabordagem cirúrgica
Afilamento e <i>melting</i> da esclera exposta com possível perfuração ocular	Conduta expectante (se afilamento discreto) Reabordagem cirúrgica (patch escleral) Cirurgia de urgência, caso haja perfuração ocular
Desinserção do músculo extraocular, podendo levar à diplopia	Correção com prismas Reabordagem cirúrgica (correção do estrabismo)
Formação de simbléfaro (aderência entre a superfície conjuntival das pálpebras e o globo ocular) e restrição da motilidade ocular extrínseca	Reabordagem cirúrgica para correção do simbléfaro

 Combinação dos desvios horizontal e vertical (p. ex., para dentro e para cima).

O estrabismo pode estar presente já no início da vida ou surgir mais tarde. A maioria das crianças alcança a ortotropia (paralelismo ocular) aos 6 meses de vida, por conseguinte, desvios intermitentes ou não, a partir dessa idade, devem ser valorizados pelo médico, bem como desvios que surjam na idade adulta. Nesse caso, ele é geralmente causado por uma doença sistêmica (diabetes mellitus, miastenia gravis, orbitopatia de Graves, paresia/ paralisia de causa central) ou ser decorrente de traumas.

Nas crianças, pode não haver sintomas, porém a não correção do estrabismo pode trazer consequências graves e irreversíveis para a criança, com implicações na idade adulta, como a ambliopia, definida como a diminuição da acuidade visual, uni ou bilateral, causada por privação visual e/ou interação binocular anormal, sem alterações oculares aparentes detectadas ao exame oftalmológico. O estrabismo é uma importante causa de ambliopia. Por isso, deve ser identificado e tratado o mais precocemente possível, enquanto suas consequências ainda possam ser reversíveis.

Na idade adulta, o principal sintoma relacionado ao surgimento do estrabismo é a diplopia ou a visão dupla, que pode ser muito incômoda para o paciente, diminuindo seu desempenho nas atividades laborais e atrapalhando a execução de atividades rotineiras (p. ex., ler, escrever, digitar, dirigir, entre outras). Outra queixa comum é decorrente da falta de visão binocular, que pode prejudicar a estereopsia (percepção de profundidade).

As modalidades de tratamento do estrabismo são:

- Uso de lentes corretoras para a ametropia (erro de refração) existente.
 - Uso de prismas.
 - Uso de oclusão (tampão).
- Aplicação de toxina botulínica no músculo extraocular envolvido.
- Tratamento cirúrgico, que pode envolver um ou mais músculos, com desinserção, reinserção, retrocesso e/ou ressecção.

No pós-operatório da cirurgia do estrabismo, são comuns: hiperemia, edema da conjuntiva (quemose), lacrimejamento, sensação de corpo estranho e dor ocular. Isso pode ocorrer por 1 a 2 semanas, geralmente. São medicações geralmente utilizadas no pós-operatório da cirurgia de correção do estrabismo:

- Colírio antibiótico": quinolonas de segunda geração, como ofloxacino 0,3% ou ciprofloxacino 0,3%, 1 gota no olho operado, de 4/4 horas ou 6/6 horas, por 7 dias.
- Colírio anti-inflamatório esteroidal", como a dexametasona 0,1%, 1 gota no olho operado, de 4/4 horas, por 7 dias, com esquema de desmame gradual a cada 5 a 7 dias, até completa suspensão. Vale ressaltar as possíveis complicações do uso crônico de corticosteroide do ponto de vista oftalmológico: aumento da pressão intraocu-

^{**} Pode ser usada uma associação de antibiótico com corticosteroide para facilitar a posologia e a adesão do paciente.

lar e formação de catarata, cabendo ao médico alertar o paciente sobre o uso criterioso dessa medicação.

 Sempre que necessário, associar analgésicos comuns via oral.

As complicações da cirurgia de correção do estrabismo e seu manejo estão relacionados no Quadro 3.

Quadro 3. Complicações pós-operatórias da cirurgia de correção do estrabismo, suas características e possíveis condutas

Complicação	Características	Tratamento
Infecção superficial	Rara Ocorre usualmente nos primeiros 5-7 dias da cirurgia Hiperemia e dor ocular persistentes	Antibiótico tópico
Infecção intraocular (endoftalmite)	Raríssima Hiperemia, dor ocular importante, redução da acuidade visual	Antibiótico tópico e intravítreo (em alguns casos) Antibioticoterapia endovenosa
Hemorragia subconjuntival (hiposfagma)	Lesão de coloração avermelhada localizada no sítio cirúrgico	Conduta expectante (usualmente há melhora espontânea em 10-14 dias)
Cistos serosos Granulomas Papilomas	Lesões císticas ou pedunculadas no sítio cirúrgico	Exérese cirúrgica
Dellen cornecescleral com defeitos epiteliais corneanos	Desnivelamento entre a região da cirurgia e a cómea adjacente, levando à formação de área de afilamento corneano com risco de perfuração	Lubrificantes Abordagem cirúrgica, se afilamento corneand importante (patch corneoescleral)
Isquemia do segmento anterior	Mais comum em cirurgias em que dois ou mais músculos retos são seccionados (por conta da lesão das artérias ciliares anteriores) Hiperemia e dor oculares; reação de câmara anterior (uveíte); embaçamento visual; edema de cómea; midríase Mais tardiamente, pode ocorrer atrofia de fris; catarata e atrofia do globo ocular	Colírio de corticosteroide de forte intensidade (p. ex., prednisolona 194 1 gota no olho acometido a cada 2 h) Injeção subtenoniana de corticosteroide Analgésico (via oral)

Quadro 3. Complicações pós-operatórias da cirurgia de correção do estrabismo, suas características e possíveis condutas (continuação)

Complicação	Características	Tratamento
Perfuração ocular	Geralmente ocorre com a agulha de sutura Pode complicar com endoftalmite	Tratamento da infecção (caso ocorra) Se perfuração extensa, abordagem cirúrgica
Alterações esclerais	Afilamento escleral	Conduta expectante (maioria dos casos) Se muito afilada, abordagem cirúrgica (patch escleral)
Músculo perdido ou deslizado	Devido à sutura inadequada, o músculo pode se soltar e retrair ou deslizar dentro da bainha Clinicamente, manifesta-se como um estrabismo paralítico	É necessário exame de imagem (ressonância magnética [preferencialmente] ou tomografia computadorizada de órbita) Reabordagem cirúrgica
Alterações do posicionamento palpebral	Pode ocorrer em grandes retrocessos dos músculos reto inferior e reto superior, levando à retração palpebral Na cirurgia do músculo oblíquo superior, pode haver blefaroptose (queda da pálpebra superior)	Abordagem cirúrgica
Diplopia	Queixa de visão dupla no pós- -operatório	Conduta expectante, inicialmente Uso de oclusão (tampão) Reabordagem cirúrgica

Cirurgia refrativa

A cirurgia refrativa é uma das modalidades de correção das ametropias (ou erros de refração). As indicações variam desde o aspecto estético (desejo de não usar óculos e/ou lentes de contato), como também em casos de intolerância ao uso de lentes de contato. Podem ser corrigidos todos os tipos de erro refracional: miopia, astigmatismo, hipermetropia e presbiopia.

No campo da cirurgia refrativa, há duas técnicas cirúrgicas principais relacionadas com a aplicação de *laser* sobre a córnea:

■ LASIK (keratomileusis in situ assistida por laser): nessa técnica, utiliza-se um aparelho denominado microcerátomo que cria uma lamela pediculada (flap) da córnea, depois da ativação de um anel de sucção. Levanta-se o flap com o auxílio de uma espátula, pede-se ao paciente para manter o foco de visão em uma luz de referência e procede-se à ablação pelo excimer laser. Retiram-se todos os debris celulares e o *flap* é reposicionado. Costuma-se adaptar uma lente de contato terapêutica, que usualmente é retirada com 24 horas da cirurgia. Preferencialmente, emprega-se o LASIK no tratamento de miopias superiores a 4 dioptrias e na correção de erros refrativos hipermetrópicos e astigmáticos. Os pacientes raramente apresentam dor ocular, apenas desconforto. Preconiza-se o uso de colírios anti-inflamatórios (dexametasona 0,1%, 1 gota no olho operado, de 4/4 horas, por 7 dias, com esquema de desmame posterior) e antibióticos tópicos por pelo menos 10 dias (quinolonas de quarta geração, moxifloxacino 0,5% ou gatifloxacino 0,5%, 1 gota de 4/4 horas no olho operado). Também costuma-se prescrever colírios lubrificantes (carmelose sódica 0,5% ou hialuronato de sódio 1 mg/mL ou hipromelose, 1 gota no olho operado, a cada 4 horas ou sempre que o paciente apresentar desconforto). Os resultados visuais finais são verificados mais precocemente do que na cirurgia de ceratectomia fotorrefrativa (PRK).

 PRK: consiste na remoção mecânica da camada epitelial corneana, com subsequente fotoablação da membrana de Bowman e da porção anterior do estroma corneano. Preferencialmente, emprega-se o PRK para tratar miopias inferiores a 4 dioptrias. Em casos de ametropias superiores, emprega-se a mitomicina C associada ao PRK. Tecnicamente, é uma cirurgia relativamente simples, podendo a remoção epitelial ser realizada com álcool absoluto ou remoção mecânica (mais recomendada quando se utiliza a mitomicina C). Os pacientes costumam apresentar dor moderada, sendo recomendado o uso de analgésicos simples, além de colírios anti-inflamatórios (dexametasona 0,1%, 1 gota no olho operado, a cada 4 horas, por 10 dias com esquema de desmame posterior) e antibióticos tópicos por pelo menos 10 dias (quinolonas de quarta geração, moxifloxacino 0,5% ou gatifloxacino 0,5% 1 gota, de 4/4 horas no olho operado). Uma lente de contato terapêutica deve ser mantida por 5 a 7 dias. Pode haver grande flutuação da visão (15 a 45 dias), e a refração estará estável somente depois do terceiro mês da cirurgia.

As principais contraindicações cirúrgicas são:

- Miopia ou astigmatismo composto: ametropia total acima de 12 dioptrias.
 - Hipermetropia acima de 5 dioptrias.
 - Astigmatismo superior a 6 dioptrias.
- Ceratocone diagnosticado ou suspeito pela topografia de córnea.
- Opacificação do cristalino (catarata) com ou sem perda da acuidade visual.
- Candidatos présbitas que não aceitam a possibilidade de ter que usar correção óptica para perto depois da cirurgia refrativa.
- Candidatos com instabilidade refracional ou idade inferior a 18 anos.
- Espessura corneana central mínima com menos de 490 mcm pela paquimetria ultrassônica.

Situação em que a relação risco-benefício pareça não ser satisfatória para o candidato ou para o médico oftalmologista.

As complicações pós-operatórias podem ser precoces ou mais tardias, com algumas particularidades dependendo da modalidade cirúrgica escolhida (Quadro 4).

Cirurgia neuro-oftalmológica

A maioria das patologias neuro-oftalmológicas é passível de tratamento clínico. Uma exceção é a descompressão da bainha do nervo óptico.

As principais indicações são:

- Casos de papiledema no pseudotumor cerebral com perda visual não responsiva ao tratamento clínico (dieta, acetazolamida, diuréticos e corticosteroides).
- Casos de papiledema no pseudotumor cerebral já submetidos à derivação lomboperitoneal e que ainda apresentam perda progressiva da visão.
- Neuropatia óptica isquêmica anterior, na sua forma progressiva.
- Alguns casos de trombose venosa central com perda visual progressiva.
- Compressão bem documentada do nervo óptico por hematoma ou edema na neuropatia óptica traumática.

Quanto aos cuidados pós-operatórios, deve-se:

- Evitar o uso de anticoagulantes no período pósoperatório imediato, se possível.
- Utilizar antibióticos sistêmicos e corticosteroides endovenosos no período perioperatório.
- Verificar a acuidade visual e os reflexos pupilares poucas horas depois da cirurgia.
- Aplicar colírios antibióticos (quinolonas de quarta geração, moxifloxacino 0,5% ou gatifloxacino 0,5%, 1 gota, a cada 4 horas, no olho operado, por 7 dias) e de corticosteroide (prednisolona 1% ou dexametasona 0,1%, 1 gota no olho operado, de 4/4 horas, por 7 dias, com esquema de desmame posterior).
- Prescrever, em alguns casos, o uso da prednisona via oral.
- Tratar a dor, que geralmente é de fraca intensidade e passível de resolução com o uso de analgésicos comuns.
- Fazer compressas frias com soro fisiológico 0,9%, por 5 a 10 minutos, várias vezes por dia para o edema.
- Avaliar, em 1 a 2 semanas de pós-operatório, a função do nervo óptico (acuidade visual, reflexos fotomotores, aspecto fundoscópico e campimetria visual).

As principais complicações pós-operatórias são:

- Diplopia, que tipicamente é temporária.
- Perda repentina da acuidade visual (fenômeno vascular oclusivo, trauma direto do nervo óptico ou hemorragia).
- Hemorragia orbitária ou dentro da bainha do nervo óptico, resultando em perda visual.
- Anormalidades pupilares secundárias ao trauma das fibras nervosas parassimpáticas.

Modalidade cirúrgica	Complicações perioperatórias	Características e conduta
LASIK	Estrias no flap	Ocorrem nas primeiras horas depois da cirurgia, podendo haver redução da acuidade visua e/ou diplopia Tratamento: reabordagem cirúrgica
	Deslocamento do flap	Ocorre com frequência nas primeiras 24 horas, cursando com perda súbita da acuidade visual e dor ocular Tratamento: reabordagem cirúrgica com reposicionamento do <i>flap</i> , remoção dos debris e muco da face interna do <i>flap</i> e leito estromal
	Infecção	Sintomas nas primeiras 72 horas: infiltrado comeano, hiperemia ocular, dor e reação de câmara anterior Tratamento: quinolonas de quarta geração de 1/1 hora. Caso não haja melhora, considerar reabordagem cirúrgica
	Ceratite lamelar difusa (DLK)	Ocorre nas primeiras 24-72 horas e é de provável etiologia tóxica. Pode haver inflamação central, afetando a acuidade visual Tratamento: esteroides tópicos de 1/1 hora e, em alguns casos, reabordagem cirúrgica
	Crescimento epitelial na interface	Crescimento de células epiteliais sob o flap, com implicação sobre a visão Tratamento: reabordagem cirúrgica
	Ectasia corneana	Rara, ocorrendo de 4 a 72 meses de pós-operatório, com redução progressiva da acuidade visual Tratamento: adaptação de lentes de contato rígidas, anel intraestromal, cross-linking ou transplante de córnea
	Ilhas centrais	Raramente ocorrem, podendo causar diplopia monocular, distorções visuais e miopia Tratamento: cirurgia personalizada
	Perturbações visuais noturnas (halos e <i>glare</i>)	Halos: percebidos como círculos concêntricos e borrados ao redor de uma fonte de luz <i>Glare</i> : distorções irradiadas de pontos luminosos no período noturno Tratamento: conduta expectante; lubrificantes (carmelose sódica 0,5% ou hialuronato de sódio 1 mg/mL ou hipromelose); correção de ametropias residuais; colírio de pilocarpina a 0,125% ou tartarato de brimonidina 0,15%
	Descentração	Muito rara, manifestando-se com hipocorreção, astigmatismo induzido e redução da acuidade visual. O diagnóstico é topográfico Tratamento: reabordagem cirúrgica
	Olho seco pós-LASIK	Muito comum, manifestando-se com sensação de corpo estranho e hiperemia ocular Tratamento: uso de lubrificantes (carmelose sódica 0,5% ou hialuronato de sódio 1 mg/mL ou hipromelose) a cada 4 ou 6 horas
PRK	Erosões recorrentes	Sintomas: sensação de corpo estranho e dor Tratamento: lente de contato terapêutica; colírios lubrificantes (carmelose sódica 0,5% ou hialuronato de sódio 1 mg/mL ou hipromelose de 4/4 horas); gel lubrificante (dexpantenol 50 mg/g) à noite; corticosteroide tópico em casos recorrentes (dexametasona 0,1%); abordagem cirúrgica em casos persistentes
	Dor	Tratamento: anti-inflamatórios não esteroidais (nepafenaco 0,1%) e esteroidais (dexametasona 0,1%) tópicos; lente de contato terapêutica; anti-inflamatórios e analgésicos orais
	Retardo na reepitelização	Tratamento: manutenção da lente de contato por um tempo maior e uso de altas doses de vitaminas A e E
	Ceratite infecciosa	Incidência baixa (0,1 a 0,2%), manifestando-se com hiperemia ocular, dor, sensação de corpo estranho e redução da acuidade visual Tratamento: antibióticos tópicos (quinolonas de quarta geração – moxifloxacino 0,5% ou gatifloxacino 0,5% ou, em casos mais graves, colírios fortificados de gentamicina e cefazolina a cada hora)
	Haze	Principal complicação do PRK, manifestando-se como um embaçamento visual Tratamento: esteroides tópicos (prednisolona 1% de 1/1 hora); em casos graves, reabordagem cirúrgica
	Ilhas centrais e descentrações	Ver características e condutas apresentadas no LASIK

Nesses casos, uma avaliação pelo oftalmologista é essencial para um exame mais pormenorizado e conduta terapêutica adequada.

Conceitos básicos em cirurgia de catarata

A opacificação do cristalino, ou catarata, tem como único tratamento a correção cirúrgica; o objetivo é a remoção do cristalino opaco e o posterior implante de lente intraocular artificial, reestabelecendo a visão. Indica-se a cirurgia quando a catarata gera embaçamento visual suficiente a resultar déficit funcional no dia a dia (Figura 4).

Existem duas técnicas:

1. Facoemulsificação: é a técnica mais utilizada atualmente por ser menos invasiva e oferecer recuperação mais rápida; é necessário o uso do aparelho facoemulsificador que aplica o princípio do ultrassom para fraturar e aspirar os microfragmentos da catarata (Figura 5); também apresenta como vantagem acesso cirúrgico por microincisão, dispensando sutura, mas necessitando de lente intraocular dobrável (é inserida dobrada e aberta depois de posicionada) (Figura 6).

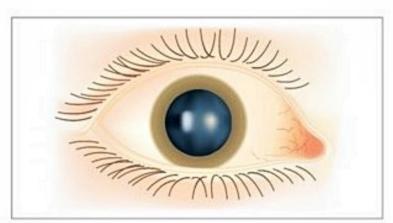


Figura 4. Catarata avançada.

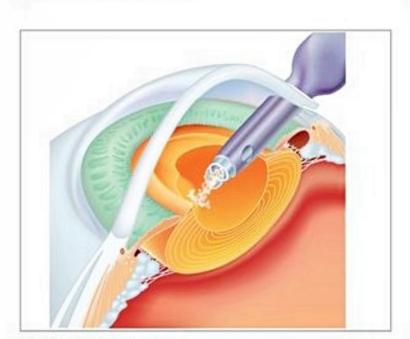


Figura 5. Facoemulsificação.

2. Facectomia extracapsular: nessa técnica mais antiga, há a extração do cristalino em bloco por incisão corneana ou escleral de maior extensão, necessitando sutura ao término do procedimento (Figura 7). É indicada para casos mais avançados de catarata, que se encontra muito endurecida, impossibilitando a quebra pela facoemulsificação.

Cuidados pós-operatórios para cirurgia de catarata

Os cuidados pós-operatórios são os mesmos para ambas as técnicas. É necessário orientar:

- Uso correto dos colírios (antibióticos e anti-inflamatórios): manter a dosagem e os intervalos propostos pelo cirurgião, sempre com a correta técnica de instilação.
 - Normalmente utilizam-se os seguintes colírios:
- Antibióticos: moxifloxacino 0,5% ou gatifloxacino 0,5%, instilando 1 gota, a cada 4 horas, por 7 dias.

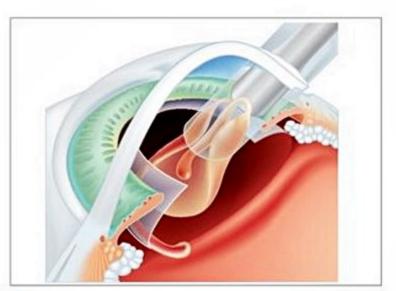


Figura 6. Implante de lente intraocular dobrável.



Figura 7. Facectomia extracapsular.

- Anti-inflamatórios: dexametasona 0,1%, instilando-se 1 gota, a cada 3 horas, por 7 dias e, a seguir, realiza-se o desmame progressivo, aumentando os intervalos a cada 5 dias até a suspensão.
- Repouso relativo, ou seja, evitar esforço físico desnecessário, por exemplo, carregar peso ou manobras de Valsalva.
 - Evitar traumatismos locais.
- Evitar o decúbito sobre o olho operado (melhor dorsal ou contralateral).
- Higiene local sem compressão exagerada, com água filtrada e sabonete neutro, mantendo o olho fechado durante o procedimento.

O período de maior atenção no pós-operatório seria entre 2 a 3 semanas, necessárias para a correta cicatrização das incisões corneanas e para a aderência da lente intraocular em posição centrada.

O uso de um curativo oclusor não compressivo de acrílico é muito útil, pois, além de não prejudicar a visão, permite proteger o olho operado de eventuais traumas.

As principais complicações pós-operatórias são: infecções de superfície (conjuntivite ou úlcera de córnea), endoftalmite (infecção intraocular muito grave), vazamento de incisões, luxação e subluxação da lente intraocular. Em caso de suspeita de alguma complicação, é imprescindível o retorno de emergência com o cirurgião responsável.

Conceitos básicos em cirurgia de glaucoma

O glaucoma é uma neuropatia óptica progressiva de etiologia ainda desconhecida, portanto sem cura. A única forma de estabilizar a evolução é pelo controle da pressão intraocular.

O diagnóstico é realizado pelo acometimento estrutural do nervo óptico e/ou funcional do campo visual.

Como primeira opção de tratamento, está o uso de medicação tópica hipotensora. Como primeira opção de tratamento, está o uso de medicação tópica hipotensora. Existem 4 categorias que são utilizadas na prática diária.

- A. Betabloqueadores (p. ex.: maleato de timolol 0,5%).
- B. Análogos da prostaglandina (p. ex.: bimatoprosta; travoprosta e latanoprosta).
- C. Inibidores da anidrase carbônica (p. ex.: cloridrato de dorzolamida 2%).
- D. Alfa-adrenérgico seletivo (p. ex.: tartarato de brimonidina 0,2%).

Somente quando há insuficiência ou intolerância ao tratamento tópico é que se opta pelo tratamento cirúrgico. Existem duas categorias de procedimentos:

- 1. Filtrantes:
- Trabeculectomia: cirurgia em que se cria uma fístula, levando à comunicação intraocular (câmara anterior) com o espaço subconjuntival; permite o melhor escoamento do humor aquoso (líquido intraocular) e consequente redução da pressão ocular (Figura 8).

- Implante de válvula de filtração: nessa técnica realiza-se o implante de uma microválvula de drenagem do humor aquoso (Figura 9).
- 2. Ciclodestrutivos: objetiva-se à destruição parcial dos processos ciliares responsáveis pela produção do humor aquoso. Podem ser realizados com uso de laser (ciclofotocoagulação) ou congelamento por crioterapia (ciclocriocoagulação). Opta-se por esses tipos de tratamento em casos refratários aos tratamentos convencionais.

Cuidados pós-operatórios

Os cuidados pós-operatórios são os mesmos descritos para a facectomia, mas vale a pena ressaltar que o tempo de recuperação é muito mais lento, aproximadamente 4 a 6 semanas.

Quanto à medicação, associa-se ao antibiótico tópico e anti-inflamatório o uso de colírio de atropina 1% (1 gota, a cada 8 horas) com intuito de melhorar a analgesia e evitar uma complicação chamada glaucoma maligno (descrito a seguir).

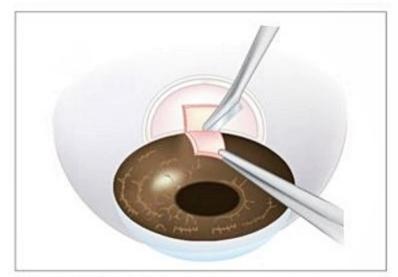


Figura 8. Trabeculectomia.

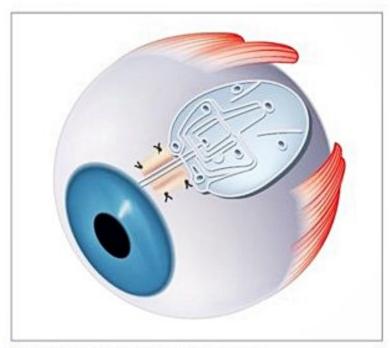


Figura 9. Implante de válvula de drenagem.

O repouso deve ser mais intenso, principalmente nos procedimentos filtrantes, pelo risco de vazamentos em decorrência da cicatrização frouxa no início do pós-operatório.

Já nos procedimentos ciclodestrutivos, zelar pela analgesia (tópica e sistêmica – anti-inflamatórios não hormonais) é importante, pois crises de dor são comuns.

Complicações pós-operatórias

As principais complicações pós-operatórias são: infecções do sítio cirúrgico, endoftalmite, vazamentos por má cicatrização, hipertensão (por falência cirúrgica ou glaucoma maligno – hipertensão causada pelo desvio do fluxo do humor aquoso) e hipotonia (por hiperfiltração ou vazamento). Em caso de suspeita de complicação, é imprescindível o retorno de emergência com o cirurgião responsável.

Cuidados básicos em cirurgia de retina

A retina é a camada que recobre o interior do globo ocular; é responsável pela captação do estímulo visual e a transformação do impulso elétrico, que é então conduzido ao córtex visual, onde é interpretado.

As principais afecções retinianas e vítreas (referente ao vítreo, que é o conteúdo gelatinoso que ocupa a cavidade intraocular) abordadas cirurgicamente são: descolamento de retina, opacidades vítreas e maculopatias (buraco de mácula e membrana epirretiniana). Elas normalmente apresentam-se como causas de baixa de visão e podem ser detectadas em exame fundoscópico (Figura 10); em alguns casos são necessários exames oftalmológicos complementares, como a tomografia de coerência óptica e a angio-fluoresceinografia para a detecção.

A principal técnica utilizada para abordar essas doenças é a vitrectomia. Nela, realiza-se a remoção do vítreo para acessar a retina com o uso do vitreófago (aparelho que, por microincisão, corta e aspira o vítreo).

Ao fim da cirurgia vitreorretiniana, opta-se por utilizar um substituto para o vítreo para compor a cavidade intraocular. Podem ser utilizados para esse princípio: so-

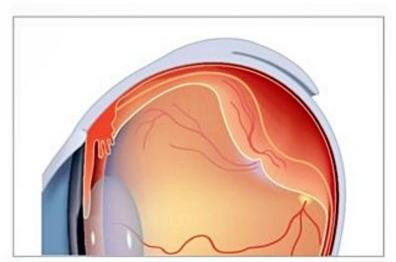


Figura 10. Descolamento de retina.

lução salina balanceada, ar, gás expansível (C3F8 ou SF6) e óleo de silicone; os dois últimos para casos de descolamento de retina, pois ajudam a reposicioná-la (Figura 11).

Cuidados pós-operatórios

Os cuidados pós-operatórios são os mesmos descritos para cirurgias de catarata e glaucoma, com o tempo de recuperação mais prolongado, aproximadamente 4 a 6 semanas. Em termos de recuperação visual, pode-se aguardar até 6 meses para o reestabelecimento parcial ou total da função.

Como peculiaridades, durante o pós-operatório de cirurgia vitreorretiniana, pode-se citar:

- De acordo com a conformação do descolamento de retina ou em maculopatias, solicita-se ao paciente manter determinadas posições de cabeça (como decúbito elevado, lateral ou mesmo ventral) para auxiliar a correta cicatrização da ferida cirúrgica.
- Em pacientes em que é utilizado gás (C3F8 ou SF6) como endotamponante, é estritamente proibido viajar de avião pela variação de pressão atmosférica e pelo risco de expansão do gás e consequente hipertensão ocular súbita.

Complicações pós-operatórias

As principais complicações pós-operatórias são: infecções (do sítio cirúrgico e endoftalmite), hipertensão (em casos de uso excessivo de gás ou óleo de silicone), hipotonia (por vazamento das incisões) e descolamento de retina. Em caso de suspeita de alguma complicação, é imprescindível o retorno de emergência com o cirurgião responsável.

Perspectivas e considerações finais

Com o aumento da expectativa de vida da população, muitas doenças oculares se tornarão cada vez mais

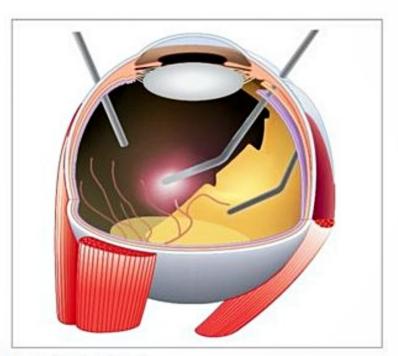


Figura 11. Vitrectomia.

comuns (catarata, glaucoma, afecções da retina, entre outras), e o médico generalista ou subespecialista terá contato com um maior número de pacientes que, além das comorbidades sistêmicas, apresenta também afecções oculares passíveis de correção cirúrgica.

O desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas, medicações e tratamentos inovadores é uma realidade em nosso meio. Desse modo, esse conhecimento não é estanque, sendo primordial a atualização do profissional médico em diferentes áreas, que, muitas vezes, não fazem parte do seu dia a dia.

Assim, é importante ter uma certa familiaridade para manejar os pacientes portadores de patologias oculares, especialmente no período pós-operatório, essencial para o sucesso cirúrgico oftalmológico. Vale ressaltar que as condutas devem ser tomadas sempre em conjunto com o médico oftalmologista, em prol da saúde ocular desses pacientes.

Referências bibliográficas

- Alves MR, et al. Pterígio. In: Gomes JAP, Alves MR (eds.). Superficie Ocular -Córnea, Limbo, Conjuntiva e Filme Lacrimal. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2006. pp.69-90.
- Asbell PA, Dualan I, Mindel J, Brocks D, Ahmad M, Epstein S. Age-relaterd cataract. Lancet. 2005;365(9459):599-609.
- Bechara SJ, et al. (eds.). Guia Prático de Cirurgia Refrativa. São Paulo: Artmed; 2009.
- Collin JRO, editor. Manual de Cirurgia da Pálpebra. 2. ed. Rio de Janeiro: RioMed; 1994
- Dantas AM, Monteiro MLR. Doenças da órbita. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2002.
- Matayoshi S, Forno EA, Moura EM (eds.). Manual de cirurgia plástica ocular. São Paulo: Roca: 2004.
- Monteiro MLR. Descompressão da bainha do nervo óptico para tratamento do papiledema no pseudotumor cerebral. Arg Bras Oftalmol. 2002;65(65):401-7.
- papiledema no pseudotumor cerebral. Arq Bras Oftalmol. 2002;65(65):401-7.
 Nakashima Y, et al. (eds.). Vitrectomia: um tributo ao pioneirismo do Dr. Hisashi Suziki. São Paulo: Cultura Médica; 2012.
- Rocha G. Surgical Management of Pterigyum. Tech Ophthalmol. 2003;1(1):22-
- Souza-Dias C. A Cirurgia do Estrabismo. In: Bicas HEA. Souza-Dias C, Almeida HC, editors. Série Oftalmologia Brasileira - Estrabismo. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan/Cultura Médica; 2008. pp.293-326.
- 11. Susanna Jr R, et al. (eds.). Cirurgia do Glaucoma. São Paulo: Roca; 2001.

Maria Aparecida Onuki Haddad Marcos Wilson Sampaio

SUMÁRIO

Introdução, 109

Auxílios não ópticos para baixa visão, 110 Auxílios ópticos para baixa visão, 110 Auxílios eletrônicos para baixa visão, 110

Considerações finais, 115 Referências bibliográficas, 115

Introdução

O médico oftalmologista, na sua prática médica diária, lida com situações de saúde que afetam a visão dos pacientes. O foco de sua atuação é a intervenção imediata para a cura dessas afecções. No entanto, apesar do pronto atendimento e dos recursos terapêuticos existentes, condições crônicas e deficiências permanentes podem existir e lidar com as suas consequências constitui uma parte da atuação médica denominada medicina da reabilitação, na qual está incluída a oftalmologia.

Baixa visão, ou visão subnormal, descreve uma condição da função visual, intermediária entre a visão normal e a cegueira e secundária a um acometimento irreversível do sistema visual, na qual o uso da correção ótica para erros refracionais não é suficiente para a melhor resolução visual, com prejuízo na realização de determinadas atividades e impacto negativo sobre a funcionalidade.

De acordo com a 10^a revisão da Classificação Estatística Internacional das Doenças e Problemas relacionados à Saúde (CID-10), considera-se visão subnormal, ou baixa visão, quando o valor da acuidade visual apresentada no melhor olho é menor do que 0,3 e maior ou igual a 0,05 ou seu campo visual é menor do que 20 graus no melhor olho (categorias 1 e 2 de graus de comprometimento visual) e considera-se cegueira quando esses valores encontram-se abaixo de 0,05 ou o campo visual menor do que 10 graus (categorias 3, 4 e 5).

A Organização Mundial da Saúde estima, mundialmente, 284 milhões de pessoas com deficiência visual, das quais 39 milhões cegas e 245 milhões com deficiência visual moderada a grave. Com relação à população mundial com deficiência visual, 90% vive nos países em desenvolvimento. As principais causas de cegueira são: erros refrativos não corrigidos (43%), catarata não operada (33%) e glaucoma (3%). Sessenta e três por cento da população com baixa visão e 82% da população cega têm mais de 50 anos de idade. Setenta e três por cento da população com deficiência visual moderada a grave e 58% da população cega encontram-se no sudeste asiático e no oeste do Pacífico e 80% dos casos poderiam ser prevenidos ou curados.

O censo populacional brasileiro, realizado no ano de 2010, apresentou os seguintes resultados, de acordo com o tipo de deficiência investigada: 23,9% da população apresentava, ao menos, uma das deficiências investigadas (física, auditiva, visual e intelectual); 18,8% da população apresentava deficiência visual; 7% apresentava deficiência motora; 5,1% deficiência auditiva e 1,4 % deficiência intelectual.

A medicina de reabilitação está relacionada com a melhora funcional por meio do diagnóstico e do tratamento de condições de saúde, redução de deficiências e prevenção ou tratamento de complicações.

A atuação do oftalmologista na área da reabilitação da pessoa com deficiência visual não é uma ação isolada; é parte de um trabalho conjunto de profissionais de diferentes áreas, com o objetivo da inclusão social do indivíduo. Os objetivos da atenção à pessoa com deficiência visual são: minimizar as restrições na participação em atividades; realizar, por meio de métodos propedêuticos compatíveis com o desenvolvimento da pessoa com deficiência e aspectos culturais, a avaliação da função visual; avaliar o impacto da condição visual de acordo com a interação com fatores pessoais e ambientais; disponibilizar auxílios de tecnologia assistiva de alta qualidade e custo acessível que atendam às necessidades diferenciadas da população e assegurar o acesso a serviços e programas integrados de habilitação/reabilitação visual.

De acordo com o Relatório Mundial sobre a Deficiência (2011), um dispositivo de tecnologia assistiva pode ser definido com "qualquer item, parte de equipamento, ou produto, adquirido no comércio ou adaptado ou modificado, usado para aumentar, manter ou melhorar a capacidade funcional de pessoas com deficiência". Segundo Faye et al.², auxílio para baixa visão é qualquer recurso que promova o melhor desempenho da pessoa com baixa visão nas suas atividades. Basicamente, os auxílios para baixa visão podem ser óticos, não óticos e eletrônicos.

Auxílios não ópticos para baixa visão

São auxílios que não empregam sistemas ópticos; porém, modificam materiais e o ambiente para promover o melhor desempenho visual da pessoa com baixa visão. Podem ser:

- Para ampliação (por exemplo, letras ampliadas em livros e revistas).
- Para posicionamento e postura (como pranchas inclinadas para apoio de livros) (Figura 1).
- Para escrita e leitura (como aumento e reforço do contraste de pautas de cadernos e uso de canetas com ponta porosa para maior contraste letra/papel) (Figura 2).

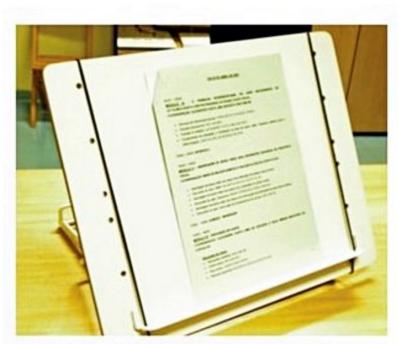


Figura 1. Uso de plano inclinado para promoção da ergonomia durante a leitura.

100	
Mello esta	do in signato dissipula popul
dan porting n	the april "pol associationally will public
Colonburno mas	I has been wick films a separate
tine	
	tola lema 1999
	Topical see Studentians
H 20	1 1 50 4 11 5 1 5 1 5 1 6
TIMO Mai	do ok ospirati susumporta, za jed do azonas nos acontecnizantes ak se se na nersa saciete fissea e espe
en powdente no	a aponal and acoustic superior on a
sticked me	is her here some diner a white
Tral "	
	Valories - or Cabellain

Figura 2. Texto escrito com lápis HB e lápis 6B.

Para controle da iluminação (uso de reostatos nos ambientes, uso de chapéus para ambientes externos ensolarados, uso de fontes de luz direcionadas ao material de trabalho para aumento da resolução visual).

Auxílios ópticos para baixa visão

São os auxílios que, de acordo com suas características ópticas, promovem o melhor desempenho visual da pessoa com baixa visão. Podem ser:

- Para aumentar a imagem retiniana (lentes positivas com altas dioptrias montadas em óculos, lupas manuais, lupas de apoio, sistemas telescópicos) (Figuras 3 a 7).
- Para deslocar a imagem retiniana (prismas e espelhos).
- Para condensar a imagem retiniana (lentes côncavas e sistemas telescópicos reversos) (Figura 8).

Para filtrar seletivamente o espectro visível da luz (lentes filtrantes) (Figura 9 a 11).

Auxílios eletrônicos para baixa visão

Constituem sistemas ópticos aliados a equipamentos eletrônicos (sistemas de vídeo-ampliação) e recursos de informática (Figura 10).

A adaptação de auxílios para baixa visão não é empírica e aleatória: deve ser seguido um protocolo de aten-

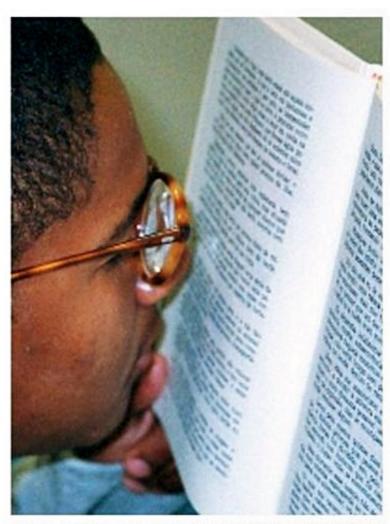


Figura 3. Distâncias reduzidas de leitura com lentes convexas de alto poder dióptrico.



Figura 4. Lupas manuais com fonte de luz.



Figura 7. Focalização do sistema telescópico monocular e posicionamento correto.



Figura 5. Lupas de apoio com foco fixo e com fonte de luz.

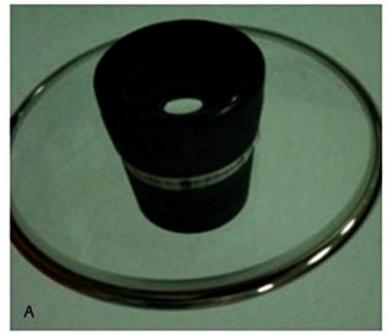




Figura 6. Emprego de pranchas inclinadas para correção da postura durante o uso de lupas de apoio.



Figura 8. (A) Sistema telescópico reverso. (B) Imagem condensada obtido com o sistema telescópico reverso.





Figura 9. Caixa de prova oftalmológica para lentes filtrantes de prova (A) Segment. (B) Zeiss.







Figura 10. Sistema de vídeo-ampliação portátil. (A, B e C) Smartview versa + * Humanware.

dimento para que exista efetividade no uso do recurso indicado. A avaliação oftalmológica especializada fornece subsídios para a indicação dos auxílios mais adequados. Nesse processo são importantes dados referentes:

- As funções visuais:
- Acuidade visual: deve ser pesquisada para longe e para perto. Indica o aumento necessário para realização de determinadas atividades.



Figura 11. Sistema de videoampliação conectado a monitor de TV.

- Sensibilidade aos contrastes: a diminuição da sensibilidade aos contrastes pode sugerir a necessidade de maior ampliação e o uso de auxílios para aumento do contraste.
- Campo visual: um campo visual contraído ou a presença de escotomas, com posição e densidade variáveis, dificultam o uso de auxílios ópticos, interferem na dinâmica da leitura e na orientação no ambiente.
- Visão de cores: a pesquisa é importante para o diagnóstico e para o reconhecimento de dificuldades funcionais.
- Ofuscamento/glare: pela diminuição da transparência de meios ópticos do globo ocular. Sugerem a necessidade de auxílios para controle da iluminação.
 - As necessidades do paciente:
- O perfil do paciente deve ser considerado: idade, escolaridade, profissão e estilo de vida.
- A histórico da deficiência visual é importante e ajuda a definir as metas do paciente e as tarefas que deseja ou necessita realizar. Auxílios diferentes podem ser indicados para distintas situações, tarefas e atividades.
- Melhor distância para realização de tarefas pretendidas e se o indivíduo necessita realizar deslocamentos durante o uso do instrumento.
- A possibilidade de conservar as habilidades existentes e ampliar as áreas de interesse.

Faye et al.² definem, de forma didática, três padrões (e não exclusivos) de resposta visual, de acordo com a interação da doença ocular e a funcionalidade visual (correlação clinicofuncional) e propõe os recursos mais indicados:

- Diminuição da transparência dos meios ópticos do globo ocular (Figura 12):
- Principais causas: cataratas, opacidades vítreas, lesões e opacidades corneais, ceratocone, irregularidades no filme lacrimal.
- Alterações funcionais: acuidade visual reduzida de acordo com a intensidade de opacificação dos meios; glare importante; redução da sensibilidade ao contraste.

- Auxílios possíveis: correção óptica adequada, controle da iluminação e melhora do contraste (por meio de auxílios ópticos e não ópticos). A ampliação da imagem, muitas vezes não é eficiente para maior resolução visual, uma vez que a imagem ampliada não terá nitidez; porém, devem ser testadas pequenas ampliações, quando necessárias para melhora da resolução, associadas aos auxílios de controle de iluminação e de aumento do contraste.
 - Defeito de campo visual central (Figura 13):
- Principais causas: degeneração macular relacionada à idade, retinocoroidites maculares, distrofias de cones, doença de Stargardt e lesões das vias ópticas.
- Alterações funcionais: variam de acordo com a extensão e a intensidade do envolvimento macular, desde leve distorção da imagem até um escotoma central denso. A acuidade visual pode estar diminuída para valores de 20/40 a 20/1.000 e são observados defeitos da visão de cores. É esperada redução na sensibilidade ao contraste para altas e médias frequências. A dificuldade para reconhecimento de faces e expressões faciais e a leitura ineficiente são as principais queixas. Quadros insidiosos de acometimento visual permitem maiores ajustes funcionais compensatórios do que quadros agudos.
- Auxílios possíveis: uso da correção óptica e da adição necessária, a ampliação da imagem retiniana (uso da retina periférica e da região perimacular), o aumento do contraste e a adequação das condições ambientais de iluminação. O paciente aprende a utilizar a retina funcionante por meio de posições do olhar e/ou de cabeça. A presença de escotomas centrais à direita do ponto de fixação dificultará a dinâmica de leitura e a adaptação de auxílios ópticos.





Figura 12. (A) Imagem sem alterações. (B) Imagem com diminuição difusa da resolução.





Figura 13. (A) Imagem sem alteração. (B) Imagem com defeito de campo visual central.

- Defeitos de campo visual periférico (Figura 14):
- Principais causas: casos avançados de glaucoma, retinose pigmentar; casos de retina fotocoagulada e doenças neurológicas.
- Alterações funcionais: dificuldade de reconhecimento e orientação no ambiente; dificuldade de localização de objetos; diminuição da resposta visual sob condições de baixa luminosidade e redução da sensibilidade ao contraste. Os defeitos de campo visual periférico podem ser classificados em duas categorias: defeitos setoriais ou hemianopsias (lesões nas vias ópticas retroquiasmáticas) e contração generalizada do campo visual (como no glaucoma avançado). Nos casos em que a contração do campo ocorre de forma paulatina, o indivíduo desenvolverá mecanismos inconscientes de compensação para varredura do ambiente por meios de movimentos dos olhos e da cabeça e a percepção da perda visual ocorrerá somente quando esta estiver avançada (e o indivíduo terá funcionalidade adequada caso haja boa acuidade visual).
- Auxílios possíveis: uso da correção óptica para melhora da acuidade visual (maior resolução do campo visual central remanescente), recursos para condensação e reposicionamento da imagem (para aumento da informação visual dentro do campo visual viável), melhora das condições de iluminação do ambiente, aumento do contraste. A ampliação da imagem retiniana fica restrita a recursos de pequeno poder de ampliação quando há necessidade de melhora da acuidade visual para realização de tarefas. Quando o campo visual for menor do que 10 graus no maior meridiano e a acuidade visual menor do que 20/60, a ampliação da imagem retiniana não terá bons re-

sultados (a imagem ampliada terá extensão maior do que o campo remanescente). O uso de sistemas telescópicos é raro, uma vez que há dificuldade de alinhamento do campo visual reduzido com a pupila de saída do sistema de ampliação. Há maior aceitação de pequenas ampliações por meio do emprego de lupas manuais e de apoio (principalmente as lupas planoconvexas). Os auxílios de videoampliação terão resultados mais significativos por permitir a ampliação associada a distâncias maiores de trabalho (há facilidade para realizar a varredura da informação ampliada na tela) e também pelo maior controle do contraste pela possibilidade do contraste reverso (nos casos de glare). Os auxílios de informática poderão fornecer a videoampliação e também a informação sonora para maior velocidade de trabalho. Nos casos de contração generalizada do campo visual, sistemas telescópicos reversos, lentes negativas (auxílios de condensação da imagem) e prismas dispostos circularmente nas lentes dos óculos com a base posicionada na periferia podem ser empregados (relocação da imagem para diminuir os movimentos oculares de rastreamento necessários para obtenção da informação do campo visual periférico ao campo visual central remanescente). Os recursos de condensação geralmente não trazem bons resultados porque reduzem a resolução da imagem (minificam). Apesar da existência de resposta visual, o paciente deve ser encaminhado para profissionais da área de orientação e mobilidade e, em muitos casos, o uso da bengala será necessário para garantir autonomia e independência, uma vez que a funcionalidade estará extremamente comprometida. Nas hemianopsias, poderão se indicados espelhos e prismas para que a infor-





Figura 14. (A) Imagem sem alteração. (B) Imagem com contração do campo visual.

mação visual do campo lesado seja apresentada ao campo remanescente e o paciente deverá ser orientado quanto a técnicas de rastreamento.

Considerações finais

Colenbrander (2008), de acordo com as classes de resposta visual, correlaciona valores de acuidade visual e o emprego de auxílios para melhora do desempenho do indivíduo. Dessa forma, na baixa visão moderada (acuidade visual de 20/80 a 20/160) e grave (de 20/200 a 20/400), os auxílios para ampliação da imagem são os mais indicados, enquanto a partir da baixa visão profunda (de 20/500 a 20/1.000) a magnificação tem uso restrito a tarefas de curta duração e são introduzidos (como recursos audíveis e o sistema Braille) recursos de substituição (que usam outros sentidos).

A partir dos dados obtidos na avaliação, são selecionados os auxílios mais adequados ao paciente, apresentados e testados. O oftalmologista deve observar as reações do paciente: resistência ao uso do auxílio, depressão, aceitação, postura frente à deficiência, o que ajudará na condução do processo de adaptação (tempo necessário, esclarecimentos, melhor momento para iniciar o processo e encaminhamento para outros profissionais).

A orientação para manuseio do auxílio selecionado deve ser realizada e visa ao uso funcional e eficaz do instrumento nas diversas atividades, nas várias situações e condições ambientais. Nessa fase, auxílios não ópticos são apresentados e incorporados à rotina do paciente e garantem seu melhor posicionamento, maior conforto, aumento do contraste e redução do ofuscamento. O pacien-

te deve estar seguro quanto ao emprego dos recursos e certo de que trarão benefícios às atividades diárias. Ao final do processo, o recurso é prescrito e são realizados acompanhamentos periódicos.

A adaptação de auxílios para pacientes com baixa visão é um processo dinâmico que envolve a avaliação específica, a indicação, a orientação para uso funcional, a prescrição e o acompanhamento. Segundo Faye (1990) há sucesso em mais de 90% dos pacientes quando o procedimento é realizado de forma criteriosa, com o objetivo de atender às reais necessidades do indivíduo.

Referências bibliográficas

- Brasil. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico 2010. Características gerais da população, religião e pessoas com deficiência. Rio de Janeiro: IBGE; 2012. 211p.
- Faye EF, Albert DL, Freed B, Seidman K, Fischer M, editors. A new look at low vision care. The Lighthouse Ophthalmology Resident Training Manual. New York: Lighthouse International, 2000.
- Haddad MAO, Sei Mayumi, Sampaio MW, Kara-José N. Causes of visual impairment in children: Study of 3210 cases. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2007;44:232-40.
- Haddad MAO, Lobato FJC, Sampaio MWS, Kara-José N. Pediatric and adolescent population with visual impairment: study of 385 cases. Clinics. 2006;61(3):239-46.
- Haddad MAO, Sampaio MW, Siaulys MOC. Baixa visão na infância. Guia prático de atenção oftalmológica. São Paulo: Laramara, 2011. 191p.
- Organização Mundial da Saúde. Relatório Mundial sobre a deficiência. Tradução em língua portuguesa pela Secretaria dos Direitos da Pessoa com Deficiência do Estado de São Paulo. São Paulo: SDPcD, 2011. 334p.
- Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates on visual impairment: 2010. Br J Ophthalmol 2012;96:614-8.
- Sampaio MW, Haddad MAO. Baixa visão: manual para o oftalmologista. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. 176p.
- Sampaio MW, Haddad MAO, Costa Filho HA, Siaulys MOC. Baixa visão e cegueira. Os caminhos para a reabilitação, a educação e a inclusão. Rio de Janeiro: Cultura Médica Guanabara Koogan; 2010. 532p.
- World Health Organization. Consultation on development os standars for characterization vo visual loss and visual functioning. Geneva: WHO/PBL/03.91;2003.



Doenças dos Ouvidos, Nariz e Garganta

Editor: Ricardo Ferreira Bento

- 1 Princípios da semiologia otorrinolaringológica
- 2 Doenças do nariz e dos seios paranasais
- 3 Doenças da orelha
- 4 Doenças da cavidade oral
- 5 Doenças da laringe
- 6 Paralisia facial periférica
- 7 Doenças das glândulas salivares
- 8 Labirintopatias
- 9 Diagnóstico por imagem em cabeça e pescoço





Princípios da Semiologia Otorrinolaringológica

Ricardo Ferreira Bento

SUMÁRIO

Introdução, 118

Anamnese, 118

Queixas otológicas, 118

Queixas nasais, 119

Queixas faringolaringológicas, 119

Exame físico, 119

Orelha, 119

Nariz e nasofaringe, 121

Cavidade oral e orofaringe, 122

Hipofaringe e laringe, 122

Pescoço, 123

Referências bibliográficas, 124

Introdução

Nos últimos anos, a otorrinolaringologia apresentou evolução significativa nos métodos semiológicos, o que foi alcançado principalmente com o desenvolvimento dos exames endoscópicos e do uso da microscopia.

Neste capítulo, serão revisados os principais tópicos da semiologia otorrinolaringológica, com ênfase no exame otorrinolaringológico geral e uma visão global sobre alguns exames complementares.

Anamnese

Uma boa história clínica começa com uma boa identificação. Nome completo do paciente, idade, profissão/ocupação e procedência são essenciais na avaliação do paciente com queixa otorrinolaringológica. A faixa etária ajuda na formulação das hipóteses diagnósticas mais prováveis, o tipo de profissão e ocupação fornecem uma ideia do risco a que esse paciente é submetido (exposição a ruído, alérgenos inalatórios) e a procedência está claramente associada a determinadas doenças infectocontagiosas de áreas endêmicas.

Em seguida, deve ser inquirida a queixa principal do paciente, bem como a sua duração. A partir desse momento, pode ser realizada anamnese objetiva e direcionada para essa queixa. Para cada grupo de queixas otorrinolaringológicas há uma série de questões simples e objetivas que auxiliam na formulação das hipóteses diagnósticas, exibidas no Quadro 1.

Após o detalhamento da queixa do paciente, deve-se questionar sobre doenças associadas, medicamentos de uso contínuo e esporádico, hábitos, vícios e antecedentes pessoais e familiares relevantes.

Queixas otológicas

Disacusia: perda da capacidade auditiva. Se leve/moderada trata-se de hipoacusia, se acentuada, surdez, se total, anacusia ou cofose. É importante perguntar sobre a duração da queixa e sobre sua instalação, se súbita ou progressiva e sobre a evolução desde o seu aparecimento – se estável, flutuante ou de piora progressiva. Sempre verificar a lateralidade da queixa.

Zumbido: sinônimo de acúfeno, pode ser dividido em objetivo e somatossensorial. O zumbido objetivo pode ser resultante de anormalidades no sistema vascular, mioclonias do músculo estapédio e da musculatura palatal, tumores vasculares na orelha média e algumas vezes pode até ser percebido pelo examinador. Já o zumbido somatossensorial é resultante de percepção sensorial distorcida e, na maioria das vezes, está associado à perda auditiva.

Plenitude auricular: também descrita como sensação de "orelha tampada" ou "orelha cheia". Relacionada a alterações na tuba auditiva.

Tontura: as afecções da orelha interna podem acometer a cóclea e o labirinto isolada ou concomitantemen-

Otologia	Rinologia	Faringologia
Disacusia	Obstrução nasal	Disfonia
Zumbido	Rinorreia	Dispneia
Plenitude	Espirros e prurido	Disfagia
Tontura	Hiposmia	Tosse
Otorreia	Cefaleia	Refluxo
Otalgia	Epistaxe	Ronco

te. Na avaliação, são de fundamental importância: a duração de cada episódio, o intervalo entre eles, a presença de sintomas cocleares (hipoacusia, zumbido e plenitude auricular) e neurovegetativos (náuseas, sudorese) associados.

Otorreia: secreção vinda da orelha média ou da orelha interna. Pode ser clara, purulenta ou sanguinolenta. Quando clara (aquosa), geralmente unilateral, é sugestiva de fistula liquórica otogênica; se purulenta, pode ser originária tanto de alterações da orelha média (otites médias crônicas) quanto de orelha externa. Já a otorreia sanguinolenta pode ser resultante de otite média aguda supurada, pólipos em orelha média e externa e tumores de orelha média. O sangramento exteriorizado pela orelha externa é chamado otorragia, geralmente associado a trauma (de orelha média, orelha externa ou ambas).

Otalgia: pode ser originária das diversas porções da orelha média e externa, mas também pode ser referida, secundária a faringite, amigdalite, alterações na rinofaringe, distúrbios dentários e da articulação temporomandibular.

Queixas nasais

Obstrução nasal: presente em quase todas as doenças que acometem a cavidade nasal e os seios paranasais, pode ser intermitente ou constante, uni ou bilateral. Devem ser sempre questionados os fatores de melhora e piora da obstrução nasal de cada paciente.

Rinorreia: a secreção nasal anormal pode ser hialina (coriza), mucoide, purulenta, aquosa ou sanguinolenta. Deve-se caracterizar especialmente se a rinorreia for uniou bilateral.

Espirros e prurido nasal: é importante caracterizar na história clínica se os espirros e o prurido nasal são desencadeados por algum alérgeno ou irritante específico e se estão presentes de forma perene ou intermitente.

Hiposmia: é a diminuição do olfato. Pode ser dividida em condutiva, quando as moléculas odoríferas não conseguem atingir a placa olfatória por fatores obstrutivos (p. ex., rinossinusite crônica, rinite alérgica, pólipos e tumores nasais) ou de origem sensorioneural, por dano ou disfunção nervosa (p. ex., perda pós-viral, trauma craniano, toxinas, distúrbios congênitos e tumores intracranianos). A ausência completa do olfato é denominada anosmia. Cacosmia é o nome dado para a queixa de odor fétido vindo do nariz, a qual pode ser objetiva (quando o examinador a constata no exame físico) ou subjetiva (percebida apenas pelo paciente), que pode ocorrer em situações como tumores, rinossinusite crônica, rinite ozenosa, por exemplo.

Cefaleia: quando de origem nasossinusal, a cefaleia tende a ser facial, em peso, associada à obstrução nasal, pior no período da manhã e geralmente de intensidade leve a moderada. Sinusopatia esfenoidal pode ser responsável por cefaleia referida como retro-orbitária, associada a alterações oculares.

Epistaxe: é o sangramento originado da mucosa das fossas nasais.

Queixas faringolaringológicas

Disfonia: é alteração da voz (rouquidão), pelo acometimento do aparelho fonador. É sempre importante identificar a duração, se é de início súbito ou progressivo, se intermitente ou constante, se relacionada ou não a abuso vocal.

Dispneia: sensação de desconforto respiratório que pode ser gerado por diferentes mecanismos fisiológicos e psíquicos. Deve-se investigar a queixa perguntando sobre duração, início, piora aos esforços e relacionando com demais doenças que o paciente possa apresentar (asma, doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC], insuficiência cardíaca, p. ex.).

Disfagia: refere-se a dificuldade na deglutição. Quando associada à dor, denomina-se odinofagia. A disfagia pode, de forma simplificada, ser classificada em orofaríngea e esofágica. A disfagia orofaríngea está relacionada à dificuldade de iniciar a deglutição, com ocorrência de engasgos. Já disfagia esofágica é mais associada à sensação de que alimentos estão retidos de algum modo na passagem da boca para o estômago, com sensação de entalo. É importante caracterizar também os tipos de alimentos relacionados à disfagia (líquidos, pastosos, sólidos), a frequência dos sintomas e se há ocorrência de aspiração.

Tosse: pode ser seca ou produtiva. Deve-se atentar para a piora da tosse à noite ou em posição deitada, o que pode estar relacionado com refluxo laringofaríngeo ou gotejamento nasal posterior, este último relacionado principalmente a rinopatias.

Refluxo laringofaríngeo: refere-se ao refluxo gastroesofágico que atinge um nível superior ao esfíncter esofagiano superior e acomete a faringe, a laringe e a árvore traqueobrônquica. As principais queixas relacionadas a este quadro são pirose (dor em queimação retroesternal) e regurgitação ácida. Pacientes podem referir também globus faríngeo (sensação de "bola na garganta") e pigarro.

Ronco: em pacientes com queixa de roncos noturnos, deve-se pesquisar associação com sonolência diurna, cefaleia matinal, sensação de sono não repousante e alterações de memória. Todos estes sintomas estão relacionados à síndrome da apneia e à hipopneia obstrutiva do sono.

Exame físico

Orelha

O exame físico otológico se inicia com a inspeção do pavilhão auricular e o entorno: região pré-auricular, sulco retroauricular e região mastóidea. A seguir, realizar palpação de cadeias linfonodais periauriculares e possíveis regiões com sinais flogísticos nas suspeitas clínicas de mastoidite aguda, otite externa localizada, abscessos de pavilhão auricular, oto-hematomas, entre outras menos frequentes¹.

A otoscopia é o foco principal do exame físico otológico e deve ser realizada com otoscópio apropriado que ofereça boa iluminação, preferencialmente com luz halógena (branca) para não interferir na coloração normal das estruturas da orelha externa e da orelha média. Deve ser acoplado ao otoscópio, espéculo descartável ou higienizado, de tamanho adequado ao conduto a ser examinado (Figura 1).

Antes da introdução do otoscópio, tracionar levemente o pavilhão auricular para trás no intuito de retificar o conduto auditivo externo e facilitar o exame (Figura 2).



Figura 1. Otoscópio e espéculos de diversos tamanhos.



Figura 2. Tração do pavilhão auricular para realização da otoscopia.

Devem ser inspecionadas e descritas as seguintes estruturas:

- Conduto auditivo externo: presença de cerume, descamação, alteração do revestimento cutâneo, secreção purulenta.
- Membrana timpânica: íntegra ou perfurada, translúcida ou opaca, presença de placas de timpanosclerose ou de regiões de neotímpano, presença de retrações. Quando a membrana timpânica se encontra íntegra e com boa transparência (translúcida), associada à cavidade timpânica normal, é possível observar um triângulo luminoso anteroinferiormente ao cabo do martelo, formado pela reflexão dos raios da luz do otoscópio na membrana timpânica¹ (Figura 3).
- Orelha média: visualizada por transparência ou pela perfuração timpânica (quando presente), visualização de cadeia ossicular (cabo do martelo e bigorna), presença de nível líquido ou bolhas, alteração do epitélio de revestimento da cavidade timpânica, presença de colesteatoma.

Para avaliação subjetiva da audição em paciente com queixa, pode-se lançar mão de testes com diapasão, método rápido e de baixo custo, na tentativa de caracterizar o tipo de perda auditiva. Os diapasões mais utilizados são os de frequência de 512 e 1.024 Hz (Figura 4), por serem as frequências médias do espectro auditivo humano.

Os principais testes são2:

- Teste de Weber: é realizado pela colocação de um diapasão na linha média da fronte ou da calota craniana.
- Se o som lateraliza para o lado de pior audição: indica perda auditiva do tipo condutivo do mesmo lado.
- Se o som lateraliza para o ouvido melhor: indica perda neurossensorial do lado hipoacúsico.
- Se não houver lateralização (som igual dos dois lados): indica audição normal ou perda similar em ambos os lados.
- Teste de Rinne: compara a audição do paciente por via aérea com a audição por via óssea. O diapasão é co-



Figura 3. Otoscopia normal à direita.



Figura 4. Diapasões de 512 e 1.024 Hz.

locado inicialmente sobre a região da mastoide (retroauricular) e depois em frente ao pavilhão auditivo:

- Rinne positivo: indivíduo ouve o som mais alto quando o diapasão é colocado em frente ao pavilhão (via aérea). Indica audição normal ou disacusia neurossensorial.
- Rinne negativo: paciente ouve mais o som quando o diapasão é colocado na mastoide (via óssea). Indica comprometimento condutivo, com gap aéreo ósseo maior que 20 dB.
- Teste de Schwabach: usado para comparar a condução óssea do paciente com a do examinador. O diapasão é colocado sobre a mastoide do paciente e quando este referir não escutar mais o som, passa-se o diapasão para a mastoide do examinador.
- Se o som continuar a ser ouvido, indica que o doente apresenta provável disacusia neurossensorial. Obviamente o examinador deve apresentar audição normal.

Nariz e nasofaringe

A inspeção do nariz revela as diferentes conformações da pirâmide nasal, bem como eventuais distorções anatômicas.

A palpação do dorso nasal é útil em caso de trauma nasal na busca por sinais de fraturas que indiquem necessidade de redução, como crepitação e instabilidade.

A rinoscopia anterior deve ser realizada com auxílio de espéculo nasal descartável ou higienizado e uma boa fonte de luz, que pode ser direta, proveniente de fotóforo, ou indireta, por meio de um espelho frontal e um foco de luz posicionado ao lado do paciente (Figura 5). Com o espéculo nasal afasta-se a cartilagem alar inferior do septo nasal (Figura 6), proporcionando visualização de estruturas da fossa nasal (Figura 7).

As seguintes estruturas podem ser observadas:

- Fossa nasal: se ampla, estreita, se há pólipos ou massas tumorais.
- Septo nasal: presença de desvio, perfuração, crostas ou tumorações.
- Concha nasal inferior: caracterizar se o aspecto é normal, edemaciado, hiperemiado ou pálido, caracterizar se normotrófica ou hipertrófica e quantificar em + a ++++/4+.



Figura 5. Rinoscopia anterior com uso de espelho frontal e foco de luz.



Figura 6. Colocação do espéculo nasal.

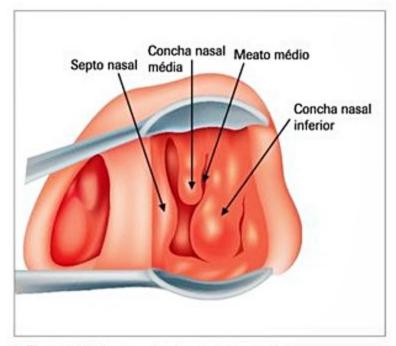


Figura 7. Visão especular das estruturas nasais. Adaptada de Netter e Machado³.

Concha nasal média: nem sempre visualizada na rinoscopia anterior, pode ser classificada como normo ou hipertrófica, também quantificada em + a ++++/4+ ou apresentar variações anatômicas, como curvatura paradoxal ou pneumatização (concha média bolhosa).

Meato médio: observar se está preenchido por pó-

lipos ou se apresenta secreção.

Na rinoscopia anterior, é difícil a visualização completa da fossa nasal, meato superior e coana, não sendo indicada para avaliação de rinofaringe.

A rinoscopia posterior, realizada com espelho angulado e a transiluminação dos seios frontal e maxilar caíram em desuso na prática clínica com o advento dos exames endoscópicos.

A nasofibrolaringoscopia é um exame complementar que utiliza um endoscópio flexível (Figura 8) para visualização das estruturas das fossas nasais, rinofaringe, orofaringe, hipofaringe e laringe. Trata-se de um aparelho de fibras ópticas que deve estar conectado a uma fonte de luz. Assim, consegue-se visualização excelente das cavidades examinadas.

Cavidade oral e orofaringe

Devem ser examinados lábios, mucosa jugal, gengivas, dentes, palato, assoalho da boca e língua. A região das



Figura 8. Nasofibroscópio.

amígdalas e da orofaringe deve ser inspecionada com uso do abaixador de língua (lembrar que a língua deve permanecer dentro da cavidade oral e o abaixador deve ser posicionado no terço médio da língua). Caso haja reflexo nauseoso intenso, pode ser utilizado anestésico tópico como lidocaína spray a 10%². Os óstios de drenagem das glândulas salivares também devem ser avaliados (parotídeos: na altura do segundo molar superior, submandibular e sublinguais: no assoalho da boca, laterais ao freio lingual).

Deve-se atentar para coloração, alterações da superfície, umidade e presença de lesões nessas regiões.

Os dentes devem ser avaliados quanto ao estado de conservação, oclusão das arcadas e posição da mandíbula e presença de alterações inflamatórias e infecciosas adjacentes. A língua, quanto à forma, alteração da consistência, presença de lesões e mobilidade (na paralisia do nervo hipoglosso, a língua desvia para o lado paralisado).

Na região amigdaliana, devem ser observados: presença ou ausência de amígdala, tamanho, simetria, presença de sinais infecciosos/secreção purulenta, caseum, lesões ulceradas ou com aspecto necrótico (tumoral/infeccioso).

A região da parede posterior da orofaringe deve ser inspecionada em busca de secreção, lesões, hipertrofia de folículos linfoides, bem como secreção pós-nasal.

Hipofaringe e laringe

Na avaliação inicial da laringe é importante o médico atentar para a qualidade da voz, presença de disfonia, bem como sons respiratórios anômalos como o estridor, que indicam obstrução da via aérea.

A laringe pode ser examinada de forma simples pela laringoscopia indireta, com espelho apropriado (espelho de García) e iluminação indireta, que pode ser um fotóforo ou foco de luz e espelho frontal (Figura 9). Quando há disponibilidade do telescópio de laringe ou nasofibroscópio, estes devem ser preferidos por permitirem visão mais ampla e com mais detalhes.

A técnica utilizada para realização da laringoscopia indireta e da telescopia de laringe é muito semelhante. O paciente deve estar sentado confortavelmente, com as costas eretas e leve flexão anterior do tronco. Solicita-se que abra bem a boca e coloque a língua para fora. Deve-se apreender a língua com auxílio de gaze, com tração cuidadosa, enquanto a mão dominante posiciona o espelho de laringe ou o telescópio na região da faringe⁶. Os reflexos nauseosos poderão ser minimizados com o uso de lidocaína spray a 10%. O espelho ou a ponta do telescópio devem ser aquecidos previamente para que não fiquem embaçados.

Com o espelho ou o telescópio posicionados para a região da hipofaringe, pede-se que o paciente emita as vogais "a", "e", "i' de forma contínua – avaliam-se neste momento faringe, base de língua, seios piriformes, epiglote, pregas ariepiglóticas, cartilagens aritenoides, pregas vocais, ventrículos laríngeos e região subglótica². Na

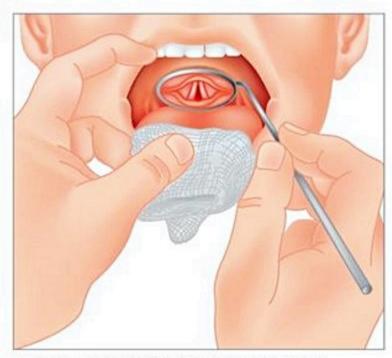


Figura 9. Laringoscopia indireta (adaptada de Netter).

região glótica, devem ser observadas pregas vocais, comissuras anterior e posterior, mobilidade, forma, coloração, presença ou não de lesões.

O exame da laringe, sempre que possível, deve ser complementado com os exames endoscópicos, realizados com nasofibrolaringoscópio flexível ou endoscópio rígido, este último com angulação de 70° e 90°. Estes exames permitem visualização das estruturas laríngeas com maior riqueza de detalhes, melhor iluminação e possibilidade de videodocumentação⁴.

Pescoço

Na inspeção cervical, é possível observar alterações da pele, como hiperemia, irregularidades, abaulamentos, congestão venosa, radiodermite e presença de tumores cutâneos*.

A palpação deve ser bimanual, com o paciente sentado, avaliando assimetrias, tumorações, linfonodomegalias, cistos, abaulamentos, posição da laringe, dor e calor local. Via de regra, os linfonodos só se tornam palpáveis quando maiores que 1 cm. Devem ser palpados todos os níveis linfáticos cervicais (Figura 10)

Níveis cervicais (conforme critérios da American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery)9:

- Nível I: linfonodos submentonianos e submandibulares desde a mandíbula até o osso hioide.
- IA: submentonianos (entre os ventres anteriores do músculo digástrico).
- IB: submandibulares (linfonodos entre os ventres anterior e posterior do músculo digástrico).
- Nível II: linfonodos jugulares altos, desde a base do crânio até a região correspondente à bifurcação da artéria carótida ou osso hioide. Anteriores à borda posterior do músculo estenocleidomastóideo e posteriores à borda lateral do músculo estilo-hióideo. Subdivididos em:

- IIA: anterior ao nervo acessório.
- IIB: posterior ao nervo acessório.
- Nível III: linfonodos jugulares médios, desde o osso hioide ou bifurcação da artéria carótida, até a membrana cricotireóidea ou o nível em que o músculo omo-hioide cruza a veia jugular interna. São anteriores à borda posterior do músculo esternocleidomastóideo, e posteriores à borda lateral do músculo estilo-hioide.
- Nível IV: linfonodos jugulares baixos, desde o nível onde o músculo omo-hioide cruza a veia jugular interna até o nível da clavícula. Anteriores à borda posterior do músculo esternocleidomastóideo e posteriores à borda lateral do músculo esterno-hióideo. Subdivididos em:
- IVA: linfonodos profundos à cabeça esternal do músculo esternocleidomastóideo.
- IVB: linfonodos profundos à cabeça clavicular do músculo esternocleidomastóideo.
- Nível V: linfonodos do triângulo posterior, entre a borda posterior do músculo esternocleidomastóideo e a borda anterior do músculo trapézio, acima da clavícula. Subdivididos em:
- VA: acima do nível do ventre posterior do músculo omo-hióideo.
- VB: abaixo do nível do ventre posterior do músculo omo-hióideo.
- Nível VI: compartimento de linfonodos centrais desde o hioide até a fúrcula esternal, entre as bordas mediais de cada bainha carotídea.
- Nível VII: contém os linfonodos inferiores à fúrcula esternal, no mediastino superior.

As regiões parotídea e submandibular devem ser avaliadas iniciando-se pela inspeção à procura de abaulamentos, assimetrias, tumores e sinais flogísticos, bem como presença de fístulas e ulcerações. À palpação, atentar para consistência, presença de tumorações, dor e, em alguns casos, cálculos.

As cartilagens laríngeas devem ser palpadas, observando a estabilidade e a integridade (nos casos de trauma). A crepitação laríngea é testada pela compressão da

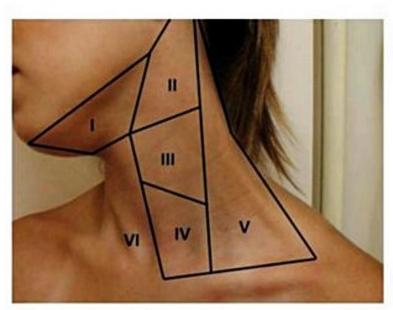


Figura 10. Níveis de linfonodos cervicais.

laringe contra as vértebras, gerando atrito, e é encontrada em indivíduos normais. Pode estar ausente especialmente nos abscessos do espaço retrofaríngeo.

A região tireóidea deve ser palpada à procura de bócio, nódulos, tumorações e sinais flogísticos.

A artéria carótida também deve ser palpada (com cautela, sobretudo nos indivíduos idosos) e auscultada, à procura de sopros. A ausculta sempre deve ser realizada em conjunto com a palpação cervical na presença de massa pulsáteis, como aneurismas e paragangliomas⁸.

Referências bibliográficas

- Ouvidos, nariz, seios paranasais, faringe e laringe. In: Porto CC, editors. Semiologia Médica. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 273-317.
- Princípios semiológicos gerais. In: Miniti A, Bento RF, Butugan O, editors. Otorrinolaringologia clínica e cirúrgica. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p.3-8.
- Semiologia armada em otologia. In: Miniti A, Bento RF, Butugan O, (eds.). Otorrinolaringologia clínica e cirúrgica. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p.101-2.

- Netter FH, Machado CAG. Interactive atlas of human anatomy [CD-ROM]. Icon Learning Systems; 2003. Plate 33B.
- Mouth and pharynx: methods of investigation. In: Behrbohm H, et al. (eds.). Ear, nose, and throat diseases: with head and neck surgery. 3. ed. Stuttgart: Thieme; 2009. p. 239-40.
- Larynx and hypopharynx: methods of examination. In: Behrbohm H, et al. (eds.). Ear, nose, and throat diseases: with head and neck surgery. 3. ed. Stuttgart: Thieme; 2009. p. 297-300.
- Grevers G. Methods of examing the lips and oral cavity. In: Probst R, Grevers G, Iro H, editors. Basic otorhinolaryngology: a step-by-step learning guide. Stuttgart: Thieme; 2009. p. 76.
- Iro H, Waldfahrer F. Symptomatology and examination of the larynx e trachea.
 In: Probst R, Grevers G, Iro H, editors. Basic otorhinolaryngology: a step-by-step learning guide. Stuttgart: Thieme; 2009. p. 346-9.
- Netter FH, editor. Atlas of human anatomy. 2. ed. Philadelphia: Saunders; 1997. pp. 75.
- Iro H, Waldfahrer F. Symptomatology and examination of the external neck. In: Probst R, Grevers G, Iro H, (eds.). Basic otorhinolaryngology: a step-by-step learning guide. Stuttgart: Thieme; 2009. p. 318.
- Som, PM, Curtin HD, Mancuso AA. An imaging-based classification for the cervical nodes designed as an adjunct to recent clinically based nodal classifications. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1999;125(4):388-96.

Doenças do Nariz e dos Seios Paranasais

Richard Louis Voegels Francini G. M. Pádua Fabio de Rezende Pinna

SUMÁRIO

Introdução, 125

Rinites, 125

Prevenção do alérgeno, 126

Farmacoterapia, 126

Imunoterapia, 126

Cirurgia, 127

Hipertrofia de adenoide, 127

Rinossinusites, 128

Introdução e definições, 128

Etiologia e fisiopatologia, 128

Quadro clínico, 130

Rinossinusite aguda, 130

Rinossinusite crônica, 130

Exames complementares, 130

Tratamento, 131

Rinossinusite fúngica, 132

Complicações de rinossinusites, 133

Polipose nasal, 133

Introdução e definição, 133

Dados epidemiológicos, 133

Etiologia da polipose nasossinusal, 134

Quadro clínico, 134

Exame físico, 134

Exames laboratoriais, 134

Exames de imagem, 134

Tratamento, 135

Tumores benignos de nariz e seios paranasais, 135

Osteomas, 135

Hemangiomas, 136

Papilomas, 136

Pólipos coanais, 136

Tumores malignos do nariz e seios paranasais, 136

Tumores de rinofaringe, 137

Considerações finais, 138

Rinossinusites, 138

Polipose nasal, 138

Referências bibliográficas, 139

Introdução

O grupo de doenças do nariz e dos seios paranasais está representado por diferentes grupos de acordo com a sua etiologia. Neste capítulo, as doenças serão divididas em rinites, hipertrofia de adenoide, rinossinusites, polipose nasossinusal e tumores.

Rinites

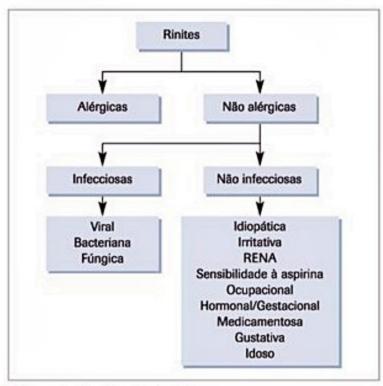
Rinite¹⁻⁷ é uma reação inflamatória que ocorre na mucosa nasal consequente a fatores alérgicos ou não. Clinicamente, é definida como a somatória dos sintomas: rinorreia, obstrução nasal, prurido e/ou espirros.

Representa uma das afecções mais frequentes na espécie humana, e pode apresentar grande impacto na qualidade de vida. Entre as várias classificações propostas, a separação das rinites em alérgicas e não alérgicas e destas, em infecciosas e não infecciosas (Figura 1), é uma das mais utilizadas. Excetuando-se as infecciosas virais, a rinite alérgica corresponde ao maior grupo.

Apesar de a sintomatologia ser a mesma em todos os tipos de rinite, o diagnóstico diferencial é realizado a partir de uma boa anamnese (história pessoal ou familiar de atopia) e alguns exames complementares que confirmam ou não a atopia. A gravidade da doença pode ser classificada conforme o Quadro 1.

A rinite não alérgica é um diagnóstico de exclusão. Os quadros principais são: rinite eosinofílica não alérgica (rena), idiopática, ocupacional, do idoso, gestacional, do esporte, gustativa, medicamentosa e por fármacos.

Ao exame físico, as conchas nasais podem aparecer com uma coloração rósea (normal), avermelhada, pálida ou cianótica. Podem apresentar-se normotróficas ou edemaciadas com bloqueio nasal discreto, com comprometimento parcial da respiração em uma ou ambas as fossas nasais ou, ainda, impedindo a respiração uni ou bilateralmente. Quanto às secreções encontradas podem estar ausentes, a mucosa pode apresentar-se úmida, a secreção pode estar visível em conchas ou assoalho da fossa nasal, e pode ser profusa, com drenagem abundante.



■ Figura 1. Classificação das rinites. Rena: rinite eosinofílica não alérgica.

Intermitente	Sintomas presentes por	Menos de 4 vezes na semana
		E menos de 4 semanas
Persistente	Sintomas	Mais de 4 vezes na semana
	presentes por	Ou mais de 4 semanas
Leve	Não há	Distúrbio do sono
		Alterações das atividades diárias
		Impedimento para escola ou trabalho
		Incômodos causados pelos sintomas
Moderada-	Ocorre uma	Distúrbio do sono
-grave	ou mais das alterações	Alterações das atividades diárias
		Impedimento para escola ou trabalho
		Os sintomas incomodam

Os testes alérgicos confirmam a hipótese diagnóstica de atopia. O teste cutâneo é in vivo, feito com a estimulação direta do antígeno sobre a pele, sendo aplicado intracutâneo (intradérmico) ou epicutâneo (denominado prick test); é realizado pela escarificação da pele. A vantagem do prick test é a fácil realização, com baixo índice de efeitos colaterais, menor índice de dor, além de ter o resultado em cerca de 20 a 30 minutos. Em indivíduos alérgicos, há o aparecimento de uma pápula maior de 3 mm no local em que o antígeno foi aplicado.

O Rast (radio allergon sorbent test) é um teste in vitro que relaciona a dosagem da presença de IgE específica no sangue ao antígeno estudado. Este teste não traz nenhuma informação adicional ao teste cutâneo, devendo ser indicado nos casos em que o prick test estiver contraindicado (risco de reação grave ao teste cutâneo, patologias cutâneas, impedimento de parar a medicação para realização do exame).

Outros exames que podem auxiliar no diagnóstico são a provocação nasal (utilizada principalmente em ensaios clínicos), o citológico nasal (analisa as células na secreção nasal e pode auxiliar na diferenciação entre rinopatias inflamatórias e infecciosas; apresenta pouca especificidade) e a dosagem de imunoglobulinas (IgA, IgE, IgM e IgG), indicada nos casos de rinites infecciosas recorrentes a fim de detectar algum fator predisponente. E importante salientar que a detecção do aumento de IgE é um método bastante sensível, mas pouco específico para o diagnóstico de doenças alérgicas e o hemograma (o aumento dos níveis de eosinófilos, acima de 5% dos leucócitos, pode ser indicativo de doença alérgica. No entanto, parasitoses intestinais, escabiose, doenças linfoproliferativas, dermatite vesicobolhosa e sarcoidose também podem cursar com eosinofilia). Os exames de imagem, em geral, não são necessários.

O tratamento da rinite alérgica é baseado em quatro pontos principais (Figura 2).

Prevenção do alérgeno

O controle do ambiente de convívio do paciente é essencial e, muitas vezes, suficiente para o controle dos sintomas de rinite alérgica. Entre os alérgenos de ambiente fechado mais comuns no Brasil, encontra-se o ácaro como principal fator causal. Portanto, evitar objetos que acumulem poeira e ambientes muito úmidos são de grande valia. Alguns cuidados podem ser observados no Quadro 2.

Farmacoterapia

A medicação é administrada conforme o tempo e a gravidade dos sintomas (Figura 2). Podem ser prescritas medicações preventivas, como cromoglicato dissódico e corticosteroide tópico, ou medicações sintomáticas, como anti-histamínicos e descongestionantes. No Quadro 3, podem ser observadas as possíveis medicações recomendadas com base em evidências.

Imunoterapia

A imunoterapia está indicada para os pacientes que necessitam de medicação preventiva em longo prazo, ou em altas doses. Esse tratamento é capaz de reduzir os receptores celulares para IgE, aumentar os anticorpos bloqueadores e retornar o equilíbrio da resposta TH1 e TH2.

Deve-se utilizá-la apenas em pacientes com rinite do tipo alérgica, com identificação precisa do alérgeno. Geralmente, o tempo de tratamento é prolongado para que os efeitos sejam duradouros. Os melhores resultados são obtidos com antígenos inaláveis, como o ácaro, não devendo ser indicada para alergia a alimentos.

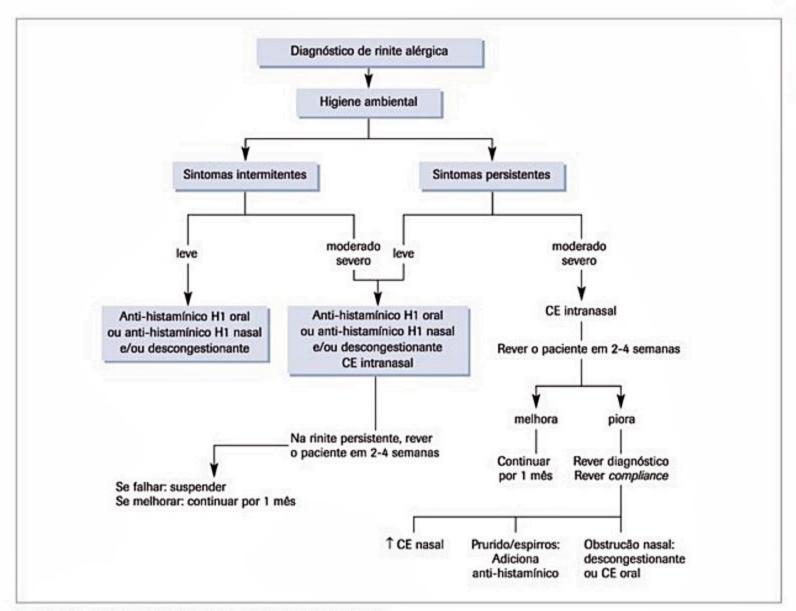


Figura 2. Fluxograma sugerido para o tratamento medicamentoso.
CE: corticosteroide.

Quadro 2. Cuidados com a higiene ambiental Colchão: forrar, expor ao sol, evitar colchão de pena Travesseiro: forrar, evitar os de pena ou de ervas, lavar a cada 15 dias Roupas de cama: lavar com água quente (> 70°C), cobrir com colcha, evitar cobertor, usar edredom Cama: evitar beliche Evitar objetos que acumulem pó: bichos de pelúcia, livros e muitos brinquedos; minimizar a mobília Carpetes: aspirar regularmente com filtro HEPA*, usar acaricidas, preferir pisos de cerâmica, vinil ou madeira Cortinas: evitar ou lavá-las a cada 15 dias Outros: proibir presença de animais, usar filtros ou desumidificador de ar (se necessário), evitar fumo no ambiente

Pode ser realizada em todas as faixas etárias, sendo contraindicada em doenças imunológicas, cardíacas, psicológica grave e neoplasias.

HEPA: high efficiency particulate air (filtros de ar).

Cirurgia

A cirurgia está indicada quando o paciente mantém queixa de obstrução nasal apesar do tratamento clínico, ou no uso crônico dependente da medicação.

Hipertrofia de adenoide

As vegetações adenoideanas são tecidos linfoides que se encontram no teto da rinofaringe. Sofrem estimulação para o crescimento até, aproximadamente, 7 a 8 anos de idade, quando então passa a ocorrer regressão. Apesar de ser uma alteração vista principalmente em crianças, pode também ser encontrada em adultos e, nesses casos, deveses suspeitar de imunodeficiências adquiridas ou de tumores de linhagem linfoide (como linfomas). Crianças com hipertrofia de adenoides podem apresentar roncos ou apneia do sono em diferentes graus, associados à rinorreia frequente e constante. Uma vez constatada a hipertrofia como causa da obstrução nasal, as adenoides devem ser removidas cirurgicamente⁵⁻⁷.

CLÍNICA MÉDICA	•	DOENÇAS	DOS OUVIDOS,	NARIZ E	GARGANTA
----------------	---	---------	--------------	---------	----------

	Intermitente		Persistente	
Intervenção	Adulto	Criança	Adulto	Criança
Anti-histamínicos H1 orais	A	A	A	A
Anti-histamínicos H1 nasais	A	A	A	A
Corticosteroides nasais	A	A	A	A
Cromoglicato nasal	A	A	A	
Antileucotrienos	A			
ITE subcutânea	A	A	A	A
ITE sublingual	A	A	A	
ITE nasal	A	A	A	
Higiene ambiental	D	D	D	D

ITE: imunoterapia específica; A: recomendação baseada em ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo; D: recomendação baseada em experiência clínica de especialistas

Diagnóstico: anamnese + nasofibroscopia (ou radiografia de cavum em crianças que não colaboram com a realização da nasofibroscopia).

Tratamento: cirúrgico.

Rinossinusites

Introdução e definições⁵⁻⁸

Rinossinusite é todo processo inflamatório da mucosa de revestimento da cavidade paranasal1-4. Atualmente, o termo rinossinusite tem sido mais aceito, pois rinite (sintomas originários na cavidade nasal) e sinusite (sintomas originários dos seios paranasais) são doenças em continuidade. A rinite existe isoladamente, mas a sinusite sem rinite é de ocorrência rara.

A rinossinusite ocorre, em geral, após uma infecção das vias aéreas superiores (IVAS) viral (causa predisponente de 80% das rinossinusites bacterianas) ou após uma inflamação alérgica (causa predisponente de 20% das rinossinusites bacterianas). Estima-se que 0,5 a 2% das IVAS apresentem evolução para rinossinusite bacteriana.

A rinossinusite é classificada principalmente de acordo com a duração. É controversa a estipulação de limites precisos, sendo qualquer classificação arbitrária. Desta forma, as classificações devem ser consideradas apenas como dado complementar para nortear a conduta. O Quadro 4 resume a classificação das rinossinusites segundo Bailey.

Etiologia e fisiopatologia8-11

Há três fatores fundamentais que regulamentam a fisiologia normal dos seios paranasais: a patência dos óstios, a função ciliar e a qualidade das secreções nasais.

Obstrução do óstio sinusal, parcial ou completa, resulta em estagnação de secreções, queda do pH e da ten-

Aguda	Duração menor que 4 semanas. Os sintomas se resolvem completamente
Crônica	Sintomas por mais que 4 semanas, com ocorrência de sintomas persistentes residuais como tosse, rinorreia e obstrução nasal
Aguda recorrente	São infecções que duram menos de 30 dias cada com remissão completa nos intervalos por, no mínimo, 10 dias. Caracterizada por 3 episódios em 6 meses ou 4 episódios em 12 meses
Crônica agudizada	Os pacientes têm sintomas respiratórios residuais e sofrem agudizações, havendo remissão dos sintomas de agudização e permanência dos sintomas residuais

são de oxigênio dentro do seio. Estas alterações favorecem o crescimento bacteriano. A tensão de oxigênio dentro do seio pode chegar a zero, promovendo crescimento anaeróbico e de bactérias facultativas, que têm importante implicação na rinossinusite crônica (Figura 3). A interrupção do transporte mucociliar nos seios paranasais é outro fator importante na patogênese da rinossinusite. O batimento ciliar normal frequentemente é maior que 700 por minuto. Entretanto, durante rinossinusite, o batimento ciliar decai para menos de 300.

A qualidade e o caráter da secreção sinusal também mudam durante a rinossinusite. O muco espesso, que não pode ser efetivamente removido do seio, torna-se um meio de cultura para o crescimento bacteriano. Essa secreção espessa obstrui o óstio sinusal podendo acentuar as alterações descritas na Figura 4. Esse é um problema particular em pacientes com fibrose cística, nos quais há falha da função das glândulas exócrinas.

Dessa forma, os mecanismos que levam à rinossinusite podem estar associados a diversos fatores predisponentes, tanto locais quanto sistêmicos (Quadro 5).



■ Figura 3. Obstrução do óstio de drenagem leva à hipóxia, disfunção ciliar e retenção de secreção espessa.
Fonte: Bailey, 1998.

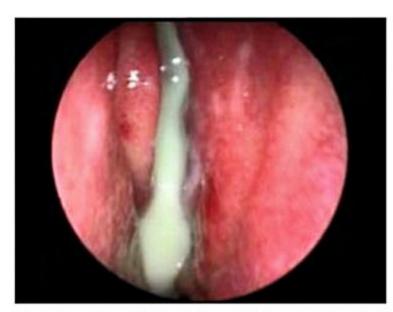


Figura 4. Foto de endoscopia nasal de fossa nasal esquerda com secreção purulenta abundante em meato médio.

O padrão de infecção de vias aéreas superiores, incluindo rinossinusites, envolve várias fases. Normalmente, o primeiro estágio é uma rinossinusite viral que, em geral, dura até 10 dias, havendo recuperação completa na maioria dos indivíduos, sem antibioticoterapia. Rinovírus, influenza, adenovírus e parainfluenza são os vírus mais comumente encontrados. Em uma pequena parcela de indivíduos com rinossinusite viral (estimativa de 0,5 a 2%), pode acontecer uma infecção bacteriana secundária. Tal infecção geralmente é causada por bactérias aeróbicas facultativas. (Streptococus pneumoniae, Hemophilus influenzae e Moraxella catarrhalis). Se não houver resolução do processo, bactérias anaeróbicas da flora oral podem predominar com o decorrer do tempo.

Fatores locorregionals	Obstrução mecânica do complexo ostiomeatal (COM), região de drenagem dos seios etmoidais anteriores, maxilares e frontal	Edema de mucosa (IVAS/ rinite alérgica/ barotrauma)	
		Desvio de septo/trauma alterando a anatomia local	
		Corpo estranho/tampão nasal/tumor nasal	
	Acometimento da função ciliar pela inspiração de ar frio ou seco, pelo uso de drogas (cocaína) e medicamentos (descongestionantes tópicos) ou pela exposição à fumaça de cigarro		
	Atresia coanal que int	terfere na drenagem nasal	
	Infecção dentária (sei	o maxilar)	
Fatores sistêmicos	Condições debilitantes como desnutrição, uso prolongado de esteroides, diabete melito descompensado, quimioterapia, transplantados com imunossupressão		
	Imunodeficiências: deficiência de IgG ou IgA, aids (80% têm sintomas de rinossinusite)		
	Alteração das secreções exócrinas (mucoviscidose) e doença dos cílios imóveis		
	Vasculites (arRas na faixa pediátrica)		

Etiologia da rinossinusite aguda bacteriana9,10

A maioria dos casos é causada por S. pneumoniae, H. influenzae e M. catarrhalis. Uma minoria significativa de infecções agudas, de 6 a 10%, é causada por bactérias anaeróbias. Entre elas, estão Peptostreptococcus, Bacterioides e Fusobacterium, e são geralmente associadas a infecções dentárias.

O Staphylococcus aureus é um agente incomum de rinossinusite aguda, mas é importante por causa da virulência e da resistência à terapêutica atual. Sabe-se que em grande parte dos pacientes com rinossinusite esfenoidal há crescimento de S. aureus (29%), que está também presente em rinossinusites em pacientes imunodeprimidos (como transplantados recentes), em vigência de quimioterapia, com doenças linfoproliferativas etc.

Na rinossinusite nosocomial, predominam as bactérias Gram-negativas. Vários estudos mostram que a Pseudomonas aeruginosa é a mais comum, seguida por Klebsiella pneumonie, Enterobacter species, Proteus mirabilis e Escherichia coli. Ocasionalmente, pode-se encontrar Actinomyces ou Nocardia.

Etiologia da rinossinusite crônica

Anaeróbicos têm um papel significativo na rinossinusite crônica^{9,10}, tanto em adultos como em crianças. Predominam *Prevotella*, *Peptostreptococus* e *Fusobacterium* ssp. Quando ocorrem infecções mistas (aeróbicos e anaeróbicos), *Streptococcus* sp e *Staphylococcus aureus* são os aeróbicos predominantes. Em pacientes com algum grau de imunodeficiência, o *Staphylococcus aureus* é mais comumente encontrado. Observação: a rinossinusite crônica pode estar associada à polipose nasal, que será apresentada adiante neste capítulo.

Quadro clínico

O diagnóstico geralmente é clínico, apoiado em uma anamnese detalhada e exame físico otorrinolaringológico. Também é auxiliado pelos exames subsidiários em casos selecionados.

Rinossinusite aguda

História clínica

Os aspectos clínicos da rinossinusite aguda⁵⁻¹¹ em adultos são difíceis de distinguir de um resfriado comum ou ainda de rinite alérgica.

Em ordem de importância, os sintomas mais frequentes são:

- Dor: pode ser nasal, facial ou frontal. Em geral, a intensidade é pior pela manhã, diminuindo ao longo do dia, aparecendo normalmente na região do seio acometido. A rinossinusite do seio etmoidal apresenta-se com dor na parte medial do nariz e na área retro-orbitária. A rinossinusite esfenoidal pode se manifestar por dor no vértex, bitemporal, retro-orbitária e pode ser irradiada para pescoço e ombros. Na rinossinusite maxilar aguda, pode haver queixa de odontalgia.
- Febre: está presente em 50% dos adultos com rinossinusite aguda.
- Obstrução nasal e rinorreia: a secreção é, em geral, verde-amarelada, podendo ser uni ou bilateral. O significado da cor e do aspecto da secreção é controverso, pois secreção amarelada ou esverdeada não necessariamente implica em infecção bacteriana.
- Outros: halitose, anosmia e rinorreia posterior com tosse.

Havendo história prévia de IVAS, o quadro é mais comumente bilateral e associado a sintomas sistêmicos (febre, astenia, letargia).

Exame físico

- Secreção purulenta: na região do meato médio, que pode ser secundária à rinossinusite maxilar, etmoidal ou frontal. Pus na região do meato superior implica rinossinusite etmoidal posterior ou esfenoidal. Além disso, a mucosa está difusamente congesta.
- Dor à palpação: os seios paranasais podem ser sensíveis à palpação. Em caso de infecção dentária envolvendo secundariamente o seio maxilar, os dentes acometidos são, em geral, sensíveis à percussão.

É difícil distinguir as rinossinusites virais de rinossinusites bacterianas por meio da apresentação clínica. De modo geral, quanto mais prolongados forem os sintomas, maior a chance de se tratar de uma rinossinusite bacteriana. No curso de uma infecção viral de vias aéreas superiores, deve-se suspeitar de uma infecção bacteriana sinusal quando a sintomatologia de um resfriado comum persistir por mais de 7 a 10 dias sem evidência de melhora, ou quando houver piora dos sintomas após o quinto dia caracterizada por rinorreia purulenta abundante e obstrução nasal de início súbito, podendo haver associação com edema periorbitário ou dor facial⁴. O Quadro 6 lista os principais fatores preditivos de sinusite bacteriana.

Rinossinusite crônica12-15

História clínica

Na rinossinusite crônica (RSC), os sintomas têm duração prolongada, acima de 4 semanas. A gênese da rinossinusite crônica pode estar associada a uma rinossinusite aguda tratada de forma inadequada, ou a alterações locais ou sistêmicas que dificultam o tratamento clínico da rinossinusite aguda.

O quadro clínico é caracterizado por:

Rinorreia mucopurulenta.

Obstrução nasal.

Sensação de "pressão" na face ou periorbitária.

Tosse e dor de garganta secundária à irritação crônica das secreções pode ser referida.

Exames complementares

Endoscopia nasal

Permite ampliação dos dados obtidos com a rinoscopia, embora geralmente não seja necessária em casos não complicados. Pode ser realizada com endoscópio rígido ou flexível (Figura 4).

Radiografia de seios da face (posição de Waters, Caldwell, axial de Hirtz, perfil)

As alterações radiológicas que podem estar presentes na rinossinusite aguda são: espessamento de mucosa, nível líquido ou opacificação completa do seio. De um modo geral, a radiografia é um exame de baixas sensibilidade e especificidade, não sendo geralmente indicada nas rinossinusites agudas ou crônicas.

Tomografia computadorizada

A TC permite uma avaliação mais precisa da anatomia e das anormalidades do complexo ostiomeatal, bem

Maiores	Menores
Tosse	Cefaleia
Febre	Halitose
Dor/pressão facial	Dor na arcada dentária
Secreção nasal/retronasal purulenta	Otalgia ou pressão nos ouvidos
Hiposmia/anosmia	
Secreção nasal ao exame físico	

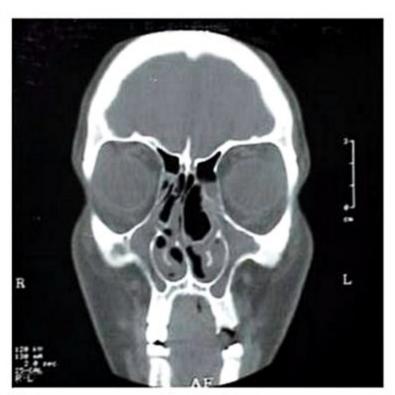
como da extensão do acometimento sinusal. É um exame muito útil na avaliação das rinossinusites, sendo indicado nas formas agudas ou crônicas que não melhoraram após tratamento clínico adequado. É também indicada quando se suspeita de complicações das rinossinusites, como acometimento orbitário ou intracraniano, sendo também indicada na avaliação de rinossinusite nosocomial (Figura 5).

Tratamento^{8,9,12,13}

Medidas gerais

Desobstruir o seio e restabelecer a drenagem é tão importante quanto erradicar o agente etiológico. Algumas medidas que podem ser úteis na desobstrução do seio:

- Medidas gerais: hidratação adequada, umidificação do ambiente.
- Lavagem nasal com solução salina. É importante para todos os pacientes. Pode ser usada solução salina fisiológica ou hipertônica. Para fazer uma lavagem efetiva, colocar a solução na mão e aspirar pela narina até a solução atingir a cavidade oral, uma narina de cada vez. Repetir o procedimento várias vezes ao dia (Quadro 7).
- Descongestionantes: descongestionantes tópicos podem ser usados por um curto período (no máximo 3 dias) por causa do efeito rebote e desenvolvimento de rinite medicamentosa com o uso crônico.
- Descongestionantes orais (p. ex., cloridrato de fenilefrina) também podem ser utilizados, geralmente disponíveis em apresentações que associam anti-histamínicos orais, pois ajudam a diminuir a tosse associada ao



■ Figura 5. Foto de tomografia computadorizada de seios paranasais, corte coronal, janela óssea, mostrando velamento de seios maxilares e etmoidais. Nota-se presença de concha média bilateral obstruindo a drenagem do complexo ostiomeatal.

Soluções salinas	
Formulação isotônica	Formulação hipertônica
Água fervida/filtrada 300 mL	Água fervida/filtrada 300 mL
Sal marinho ou grosso (1 colher de chá rasa)	Sal marinho ou grosso (2 colheres de chá rasas)
Bicarbonato de sódio (1 colher de chá rasa)	Bicarbonato de sódio (1 colher de chá rasa)

quadro gripal. São disponíveis também diversas apresentações comerciais de anti-histamínicos de segunda geração (menos sedativos) associados a descongestionantes orais.

- Sprays nasais com corticosteroides: podem ser encontrados de diferentes tipos de corticosteroides tópicos no mercado. Ao contrário dos descongestionantes, são pouco úteis quando se deseja descongestionar agudamente os seios, pois têm efeito moderado somente após a segunda semana de uso. Esteroides orais podem ser usados com critério dependendo da gravidade das manifestações alérgicas.
- Mucolíticos como a N-acetilcisteína geralmente não são indicados, mas podem ser usados para diminuir a viscosidade da secreção favorecendo o clearance mucociliar.
- Antileucotrienos: ainda de alto custo, são agentes relativamente seguros que vêm apresentando bons resultados em pacientes com rinossinusite crônica associada à polipose e à hiperreatividade brônquica (ver a seguir).

Antibioticoterapia9,10

Feito o diagnóstico de rinossinusite bacteriana aguda, a escolha do antibiótico deve refletir a prevalência de organismos produtores de betalactamase. Amoxicilina é adequada em casos nos quais a presença destes microrganismos for baixa, que é o caso do Brasil.

Se não houver melhora do quadro clínico em 4 a 5 dias, recomenda-se o uso de outros antibióticos de segunda opção, como amoxicilina com clavulanato de potássio, cefuroxime axetil ou cefprozil. Em pacientes que usaram antibióticos no último mês, que apresentam complicações da rinussinusite ou que tenham rinossinusite frontal ou esfenoidal, pode-se iniciar diretamente com os antibióticos de segunda opção.

Em pacientes com alergia à penicilina e/ou às cefalosporinas, pode-se utilizar claritromicina, clindamicina, gatifloxacina ou moxifloxacina.

É recomendado o uso de antibióticos por 10 a 15 dias, porém se a resposta clínica for baixa, a continuação da terapia por uma semana depois da resolução dos sintomas pode ser a melhor escolha.

Já as rinossinusites crônicas devem ser tratadas por 3 a 4 semanas com cobertura para anaeróbicos. Exemplos de antibióticos que podem ser utilizados são amoxicilina com clavulanato de potássio, cefuroxime axetil, cefprozil ou clindamicina (Quadro 8).

Rinossinusite aguda (antibiótico de primeira opção)	Amoxicilina
Rinossinusite aguda (antibióticos de segunda	Amoxicilina com clavulanato de potássio
opção)	Cefuroxime axetil
	Cefprozil
Rinossinusite aguda, paciente alérgico à penicilina e/ou à cefalosporina	Claritromicina
	Clindamicina
	Gatifloxacina
	Moxifloxacina
Rinossinusite crônica	Amoxicilina com clavulanato de potássio
	Cefuroxima axetil
	Cefprozil
	Clindamicina

Tratamento cirúrgico 13-17

A cirurgia endoscópica funcional dos seios (FESS) é indicada em pacientes com rinossinusite crônica recorrente (que não responderam ao tratamento clínico maximizado), em pacientes com complicações de rinossinusites agudas ou crônicas e em alguns casos selecionados de pacientes com rinossinusite aguda recorrente. A cirurgia poderá ser indicada se houver um defeito anatômico corrigível cirurgicamente, como obstrução do complexo ostiomeatal.

A Figura 6 resume as principais etapas do tratamento tanto da rinossinusite aguda quanto da crônica.

Rinossinusite fúngica14,15,18-21

As rinossinusites fúngicas são muito mais raras do que as bacterianas ou virais, mas é importante lembrar delas como diagnóstico diferencial. São divididas clinicamente em formas invasivas e não invasivas, classificação que leva em conta o estado imunológico do paciente. O Quadro 9 indica os tipos de apresentação clínica das rinossinusites fúngicas.

A forma mais comum de rinossinusite fúngica é a alérgica (RSFA). Em geral, é comum em pacientes adultos imunocompetentes, com polipose nasal. O diagnóstico geralmente se dá pela combinação de polipose nasal, rinossinusite crônica e culturas resultando em fungos, principalmente Aspergillus, Curvularia, Alternaria, Bipolaris, Rhizomuco ou Helminthosporium. Está associada à asma em 50% dos casos e à polipose em quase 100% dos casos.

O tratamento da rinossinusite fúngica eosinofílica (RSFA) se baseia em cirurgia, corticoterapia prolongada e, eventualmente, imunoterapia ou fungo.

	Imunidade
Rinossinusite fúngica nvasiva	
Aguda	Comprometida
Crônica	Comprometida ou não
Rinossinusite fúngica não invasiva	
Bola fúngica	Não comprometida
nfestação saprófita	Não comprometida
fúngica eosinofílica	Não comprometida

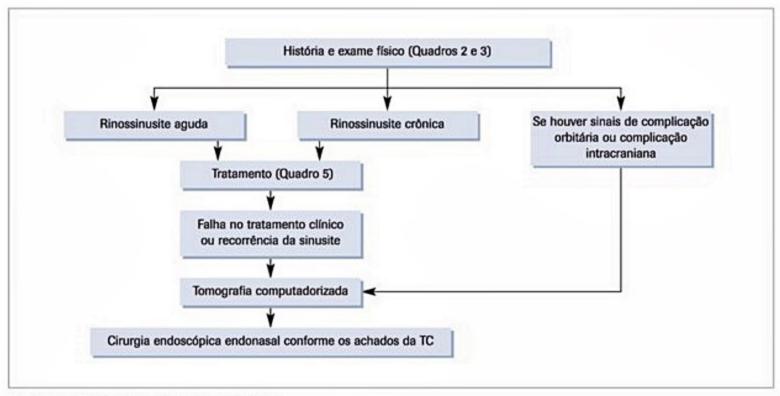


Figura 6. Manejo do paciente com rinossinusite.

Nas formas invasivas de rinossinusites, há invasão vascular fúngica. Nestes casos, há uma presença de necrose tecidual intensa com grande potencial de propagação sistêmica. A forma aguda, também conhecida como mucormicose, é mais comum em diabéticos na forma fulminante e, em pacientes em vigência de quimioterapia, na forma indolente; apresenta altíssima mortalidade. O tratamento é eminentemente cirúrgico, com debridamento de todo material necrótico. Juntamente com o tratamento cirúrgico deve ser realizada antibioticoterapia com anfotericina B (1 mg/kg, EV, 24/24 horas).

Complicações de rinossinusites16,17,22-26

As rinossinusopatias são afecções bastante frequentes. Apesar de as complicações se apresentarem em queda em razão do desenvolvimento de novos antibióticos, a alta morbimortalidade justifica a importância do diagnóstico e tratamento precoces^{6,7,9}.

Tais complicações podem ser orbitárias, intracranianas ou ósseas.

Complicações orbitárias

Deve-se desconfiar de complicação orbitária quando o paciente apresenta, além de queixas nasossinusais, sinais de celulite periorbitária (edema bipalpebral, quemose periorbitária, diminuição da motricidade ocular, diminuição da acuidade visual), devendo-se sempre solicitar tomografia nesta situação. Para as complicações orbitárias, pode-se utilizar a Classificação de Mortmore, publicada em 1997. Segundo essa classificação, as complicações estão distribuídas nos grupos I, II e III. Essa classificação leva em consideração achados tomográficos da propagação da infecção. A infecção pode estar instalada na forma de celulite ou abscesso na região pré-septal (grupo I), celulite ou abscesso na região pós-septal, mas fora do cone orbitário, no espaço subperiosteal (grupo II) e/ou celulite e abscesso envolvendo o cone orbitário (grupo III)10.

Para pacientes do grupo I, o tratamento é inicialmente clínico, com antibioticoterapia endovenosa. Para pacientes do grupo II, quando houver sinais de abscesso à tomografia o tratamento será cirúrgico, com descompressão da lâmina papirácea e drenagem da coleção, em geral, por via endoscópica. Para os pacientes do grupo III, o tratamento é sempre cirúrgico, em conjunto com oftalmologista (Figura 7).

Complicações intracranianas

As complicações intracranianas, mesmo atualmente, mantêm alta taxa de mortalidade (cerca de 11%). O seio mais relacionado a complicações intracranianas é o frontal. Entre elas podem-se citar meningites, abscesso extradural, abscesso subdural, abscesso cerebral e trombose de seio sigmoide. Deve-se desconfiar de complicações quando o paciente apresentar além de queixas nasossinusais, cefaleia de intensidade exagerada, sinais meníngeos, convulsões e rebaixamento do nível de consciência.



■ Figura 7. Paciente com complicação orbitária decorrente de rinossinusite aguda à esquerda. A correta classificação somente pela análise da tomografia computadorizada de seios paranasais.

Existem fatores que favorecem o surgimento de complicações. Diabete é a afecção mais frequentemente associada a complicações de rinossinusites. Pacientes imunodeprimidos, como transplantados ou HIV+, também são mais suscetíveis a complicações de rinossinusites.

Polipose nasal18-21

Introdução e definição

Como já mencionado, algumas rinossinusites crônicas podem estar associadas à polipose nasal. A patogenia ainda permanece desconhecida. Acredita-se que o pólipo nasal seja o resultado final de um processo inflamatório crônico com etiologia multifatorial, portanto é possível que não seja uma doença, mas a manifestação nasal de várias doenças.

A polipose nasal é uma doença inflamatória crônica da mucosa nasal e seios paranasais com formação de pólipos benignos, múltiplos, bilaterais, que se originam como protuberâncias pedunculadas, edematosas, presas a uma base na concha média, bolha etmoidal ou óstios dos seios maxilares ou etmoidais. Os pólipos são geralmente moles, brilhantes, móveis, com coloração levemente acinzentada ou rosada, com superfície lisa, indolor à palpação e de aspecto translúcido (Figura 8).

Dados epidemiológicos

Existem poucos estudos epidemiológicos sobre a polipose nasal e os resultados são de difícil comparação por utilizarem métodos diagnósticos distintos. Geralmente, a prevalência da polipose varia de 0,2 a 4,3% da população geral.

Acomete sobretudo adultos, atingindo todas as raças e classes sociais. As crianças raramente apresentam polipose nasal; quando presente, deve-se suspeitar da associação com a fibrose cística. Observa-se predominância no sexo masculino, mas a população feminina, em geral, é acometida pelos sintomas mais graves.

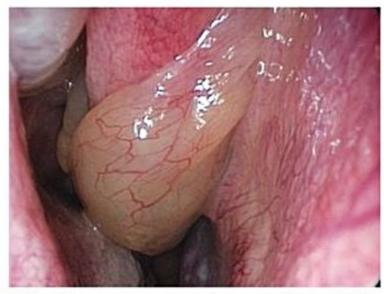


Figura 8. Endoscopia nasal de paciente com polipose nasal. Notar o aspecto translúcido e edematoso do pólipo nasal.

Etiologia da polipose nasossinusal

O processo inflamatório crônico é reconhecido como o componente central na fisiopatogenia da PN, em que ocorre uma complexa interação de células inflamatórias e células residentes da mucosa nasossinusal. Na maioria dos pólipos nasais, os eosinófilos representam cerca de 60% da população celular. Algumas teorias tentam explicar a formação do pólipo nasal, caracterizadas pela plêiade extensa que varia desde associação com aspectos do biofilme na mucosa nasal, imunidade inata, associações com superantígenos e postulações genéticas9.

Quadro clínico

História clínica

Os indivíduos com PN apresentam como sintomas principais obstrução nasal, hiposmia, cefaleia, secreção mucoide e espirros, em geral, de início insidioso e evolução lenta.

Exame físico

Pode-se identificar na rinoscopia anterior tumorações de coloração rósea, levemente acinzentadas, com superfície lisa e brilhante, indolor, originando-se, na maioria dos casos, na região do meato médio nasal ou fenda olfatória, podendo se estender para toda a cavidade nasal. O exame endoscópico, rígido ou flexível oferece mais detalhes e permite identificar pólipos de menor tamanho (Figura 9).

Exames laboratoriais

A eosinofilia no sangue periférico é um dado que pode ser observado principalmente nos indivíduos asmáticos e alérgicos, mas que não tem nenhuma aplicação prática.

Exames de imagem

Os achados à tomografia computadorizada (TC) dos seios paranasais estão relacionados com a localização do pólipo nasal e sua evolução (Figura 10). Nos estágios iniciais, observa-se o velamento das células etmoidais anteriores e posteriores. À medida que a PN estende-se além do meato médio nasal ao exame endoscópico, geralmente observa-se à TC o comprometimento dos seios maxilares e, em alguns casos, pode haver comprometimento de esfenoide e frontal.

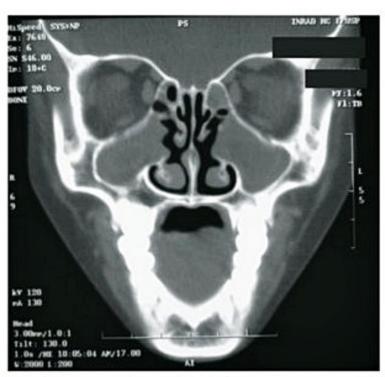


Figura 9. Tomografia computadorizada mostrando janela óssea, corte coronal, de paciente com polipose nasal.

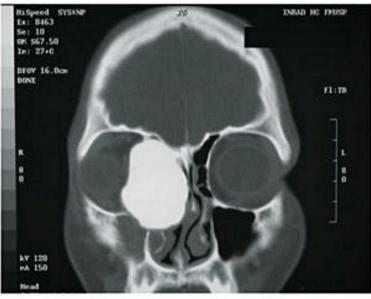


Figura 10. TC de partes ósseas, corte coronal. Nota-se tumoração hiperatenuante em região etmoidal à direita, com acometimento de lâmina papirácea e deslocamento ocular ipsilateral, sugestivo de osteoma.

Tratamento

Assim com a etiologia, o tratamento da polipose nasal também é controverso. Dependendo do caso, pode ser clínico ou cirúrgico.

Corticosteroides tópico e sistêmico

Até o presente momento, os corticosteroides, administrados tópico ou sistemicamente, são as medicações que suprimem de forma mais eficaz a resposta inflamatória na polipose nasal. O mecanismo de ação ocorre por meio da ligação ao receptor de glicocorticoide no citoplasma da célula-alvo e, como efeito, reduz a produção de citocinas, reduz o número de células inflamatórias, induz a apoptose nos eosinófilos e reduz o extravasamento microvascular.

Anti-histamínicos

O anti-histamínico não é a medicação de escolha no tratamento da polipose nasal. Entretanto, quando um paciente apresenta um quadro concomitante de rinite alérgica, existe risco maior de exacerbação dos pólipos durante a exposição aos alérgenos. Esses pacientes podem se beneficiar com o uso do anti-histamínico no período de exposição aos alérgenos.

Antileucotrienos

Antileucotrienos, medicamentos já em uso por pacientes asmáticos, supostamente ajudariam no controle da polipose nasal. Os efeitos benéficos dos antagonistas dos receptores do leucotrieno encontrados em alguns pacientes asmáticos ainda não foram demonstrados nos pacientes com polipose.

Antifúngico tópico

Recentemente, foi demonstrado que o uso da anfotericina tópica parece ser seguro e efetivo no tratamento da rinossinusite crônica, inclusive naqueles com polipose nasal¹⁸. No entanto, alguns estudos duplo-cegos com controles revelaram não haver diferença estatística significativa que comprove a eficácia dos antifúngicos.

Macrolídeos

O interesse nos antibióticos macrolídeos sobre o sistema imune está baseado nos estudos japoneses, que demonstram efeitos positivos no tratamento da polipose nasal com o uso dos macrolídeos em baixas doses e por tempo prolongado. Esse efeito não se refere ao do antibiótico, mas a um efeito anti-inflamatório por inibição da expressão de moléculas de adesão envolvidas no recrutamento de células inflamatórias. Estudos controlados, duplo-cegos, ainda são necessários para que os macrolídeos sejam recomendados na rotina do tratamento da polipose nasal.

Tratamento cirúrgico

Quando não há melhora com tratamento clínico, pode-se lançar mão da cirurgia. O acesso endoscópico é a via de escolha para o tratamento cirúrgico da polipose nasal. Tal acesso oferece excelente campo de visão, com oportunidade de se realizar com precisão a cirurgia. A preservação da mucosa é de extrema importância, para que se minimize as alterações fisiológicas da mucosa nasal.

Seguimento pós-operatório

O tratamento complementar da polipose é sempre necessário, já que o tratamento cirúrgico não consegue tratar o componente inflamatório da mucosa. Os cuidados pós-operatórios são recomendados aos bons resultados descritos, e incluem acompanhamento clínico com corticosteroides tópicos e sistêmicos para prevenir recorrências assim como antibióticos, lavagem nasal com soro fisiológico e, por fim, remoção de crostas e sinéquias.

Tumores benignos de nariz e seios paranasais^{5-7,27-29}

Em geral, apresentam sintomatologia inespecífica, com quadro de sinusopatia refratária ao tratamento clínico. A falta de suspeita clínica faz com que sejam diagnosticados tardiamente. Os sintomas em geral surgem quando a lesão tumoral ultrapassa o limite dos seios paranasais e ocupa a fossa nasal, gerando obstrução na maioria das vezes, acompanhada ou não de sintomas nasais (rinorreia, hiposmia, cacosmia, epistaxe), orbitários (diplopia, proptose), orais (odontalgias, perda de dentes, fístulas oroantrais), faciais (edema, parestesia e distorção de nariz e face), auditivas (compressão de tuba auditiva por extensão tumoral) e intracranianas. O diagnóstico diferencial é muito extenso, e é importante que seja diferenciado dos tumores malignos, uma vez que podem se manifestar clínica e radiologicamente semelhantes, com tratamentos distintos.

O diagnóstico deve ser realizado por meio da anamnese associada ao exame físico (incluindo palpação cervical), nasofibroscopia e TC.

Na suspeita de invasão intracraniana ou orbitária, deve-se solicitar ressonância magnética (RM).

A biópsia pode ser realizada quando excluída a comunicação intracraniana.

O tratamento é específico para cada tipo de tumor.

Entre os tumores benignos propriamente ditos, os osteomas são os mais frequentes, seguidos pelos hemangiomas e papilomas.

Osteomas

Tumores mais frequentes da cavidade nasal e paranasal, de crescimento lento, encontrados quase exclusivamente em cabeça e pescoço, com mais frequência em mandíbula. No trato nasossinusal, aparecem em ordem de frequência, acometendo o seio frontal, etmoidal, e mais raramente o maxilar e o esfenoide. Em geral, são assintomáticos, sendo achados de exames de imagem. Quando grandes, podem gerar dor ou deformidades faciais e, nestes casos, está indicado o procedimento cirúrgico. Nos casos assintomáticos, deve-se fazer acompanhamento radiológico a cada um ou dois anos.

O diagnóstico diferencial é com displasia fibrosa e fibroma ossificante. Na TC, a displasia fibrosa aparece com uma imagem de "vidro fosco". É diferenciada do fibroma ossificante histologicamente.

Hemangiomas

São os tumores benignos mais comuns da infância. De uma forma geral, os hemangiomas da cavidade nasal são relativamente comuns, constituindo 20% de todas as neoplasias benignas da cavidade nasal. Podem cursar com sangramento nasal (80%) ou obstrução nasal (30%). Normalmente, ocorrem na região anterior do septo e são mais frequentes no sexo feminino. A maior parte é assintomática, e deve ser apenas observada. A exérese cirúrgica está indicada quando ocorre sangramento abundante, ulcerações, infecções secundárias, ou obstrução respiratória pelo volume da lesão. Previamente à cirurgia, está indicada embolização para reduzir o sangramento intraoperatório.

Papilomas

Os papilomas nasais podem ser de vestíbulo (verruga vulgar) ou de cavidade nasal (papiloma schneideriano).

Os papilomas de vestíbulo (verruga vulgar) são causados pelo papilloma vírus humano (HPV) e se apresentam com aspecto róseo-esbranquiçado, podendo gerar desconforto, obstrução nasal, epistaxe e secreção mucopurulenta. O diagnóstico é realizado pela anamnese e rinoscopia anterior. Pode-se realizar biópsia. O tratamento consiste na cauterização ou na excisão do papiloma.

Os papilomas de cavidade nasal (Figura 11) são originários da membrana schneideriana, formada a partir do ectoderma invaginado da placa olfatória. Podem ser cilíndricos (3%), exofíticos (50%), fungiformes ou endofíticos (47%) (invertidos). O tipo fungiforme geralmente não apresenta transformação maligna, ocorre no septo anterior e pode causar irritação e epistaxe. O tratamento consiste na excisão e na cauterização da base para prevenir recorrência. O papiloma invertido apresenta etiologia indefinida e alta taxa de recidiva, podendo malignizar. Surge na parede lateral do nariz, ao nível do meato médio, podendo comprimir estruturas adjacentes no decorrer do crescimento. Gera obstrução nasal unilateral, frequentemente associada com epistaxe e rinorreia mucopurulenta. Acomete todas as idades com pico na quinta e sexta décadas e predomínio do sexo masculino. O diagnóstico é realizado por meio da anamnese, nasofibroscopia e TC. O tratamento é a exérese cirúrgica com remoção do periósteo no local de sua inserção.

Pólipos coanais

Os pólipos coanais surgem na parede dos seios paranasais provavelmente por obstrução de uma glândula mu-



Figura 11. Papiloma em meato médio à direita projetando-se para a fossa nasal. Observar o aspecto em "cachos de uva".

cosa, com formação de um cisto de retenção que se exterioriza pelo óstio natural, ocupa a fossa nasal e se estende até a coana. De acordo com a origem, podem ser antrocoanais (seio maxilar [Figura 12]), etmoidocoanais (seio etmoide) e esfenocoanais (seio esfenoide). Ocorre geralmente em crianças e jovens e geram obstrução nasal unilateral.

Diagnóstico: anamnese + nasofibroscopia + TC. Tratamento: exérese cirúrgica.

Tumores malignos do nariz e seios paranasais^{5-7,27-29}

Constituem menos de 1% de todas as neoplasias do corpo e aproximadamente 3% dos tumores do trato respiratório superior. A incidência é duas vezes maior no sexo masculino e geralmente ocorre na raça branca. Incomuns na infância, o pico de incidência está entre a quinta e a sexta décadas de vida (Figura 13).

Entre os fatores predisponentes estão o níquel (relacionado principalmente com o carcinoma espinocelular)

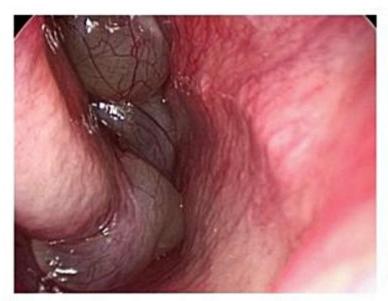
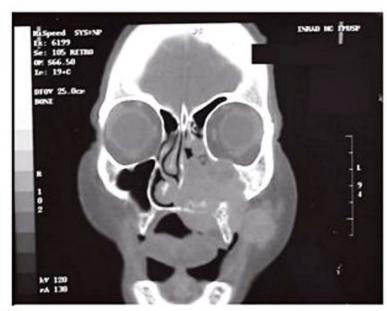


Figura 12. Pólipo antrocoanal em fossa nasal direita.



■ Figura 13. TC de partes ósseas, corte coronal. Nota-se erosão óssea em parede lateral, medial e inferior de seio maxilar esquerdo, assim como em assoalho orbitário em região de nervo infraorbitário, sugerindo tumoração maligna.

e a fuligem de madeira (relacionada com adenocarcinoma). Trabalhadores de indústria de calçados, que manipulam com o curtimento do couro, têm incidência aumentada de tumores epiteliais malignos. O tabaco e o álcool também são fatores predisponentes.

O quadro clínico é semelhante ao de doença inflamatória da região, em geral com sinais e sintomas semelhantes à sinusopatia crônica. Assim como os tumores benignos, há um baixo índice de suspeita clínica, e a sintomatologia fica mais evidente quando o tumor já tomou grandes proporções no seio e nas fossas nasais. O paciente pode se queixar de obstrução nasal, rinorreia purulenta, cacosmia ou anosmia, epistaxe de repetição, dor facial ou dentária. Outros sintomas que podem estar associados são acometimento de nervos cranianos, acometimento orbitário, alteração auditiva, trismo (por acometimento de musculatura mastigatória), perda de peso, entre outros.

O diagnóstico é realizado pela anamnese, com alto grau de suspeita clínica e exame físico minucioso (observando assimetrias faciais, massas faciais, nasais ou cervicais, trismo, ulcerações e lesões intraorais, alterações de nervos cranianos). A nasofibroscopia é mandatória para ver o tipo e a localização da lesão. A TC deve ser solicitada para ver a extensão da lesão. Uma vez excluída meningoencefalocele ou tumores de origem vascular, deve-se proceder à biópsia da tumoração. A RM deve ser solicitada na suspeita de acometimento intracraniano ou intraorbitário.

O tratamento é direcionado para o tipo histológico, podendo ser cirúrgico, radioterápico ou quimioterápico.

Existem vários tumores malignos dos seios paranasais, os mais frequentes estão expostos no Quadro 10.

Tumores de rinofaringe

Entre os tumores de cabeça e pescoço, o carcinoma de rinofaringe (nasopharyngeal carcinoma [NPC]) apresenta um dos piores prognósticos, principalmente devido à proximidade da base do crânio e de outras estruturas vitais, aos sintomas tardios e à dificuldade de se examinar a nasofaringe. Tem início, geralmente, em torno da tuba au-

	Carcinoma espinocelular	Estesioneuroblastoma	Rabdomiossarcoma	Linfoma
Linhagem	Epitelial	Epitelial	Não epitelial, de partes moles	Não epitelial, de tecido conjuntivo
Epidemiologia	80% dos tumores malignos dos SSPN 5° e 6° décadas Brancos, em homens Níquel, tabaco	Discreto predomínio em homens 10-35 anos (2/3 dos pacientes)	Acomete cabeça e pescoço em 35-40% 8% dos tumores SSPN brancos < 15 anos	Geralmente linfomas não Hodgkin (LNH) nos SSPN 5° e 6° décadas
Localização	70% seio maxilar 20% cavidade nasal 10% outros	Placa cribiforme Superficie da concha superior Porção mais superior do septo	Seio maxilar Rapidamente progressivos	Antro maxilar e etmoidal Linha mediana
Invasão	Destruição de estruturas adjacentes	Localmente invasivos Crescimento lento Recidivas locais	Destruição de estruturas adjacentes	10% linfomas não Hodgkin: acometimento extranodal
Metástase	Ganglionar	Ganglionar cervical (11%) Pulmões	Hematogênica para sistema nervoso central	Em cabeça e pescoço, 66% acomete o anel de Waldeyer
Diagnóstico	Biópsia (anatomopatológico)	Biópsia Imuno-histoquímica (para diferenciar de linfoma e carcinoma indiferenciado)	Biópsia	Biópsia Imuno-histoquímica
Tratamento	Cirurgia	Cirurgia + radioterapia	Cirurgia + radioterapia e/ou quimioterapia	Radioterapia e/ou quimioterapia

ditiva (na fosseta de Rosenmuller) ou no rebordo da coana, desenvolvendo-se em sentido à própria tuba e também para cima em direção à base do crânio. O crescimento tumoral em direção à orofaringe e fossas nasais é raro.

Corresponde a 2% dos tumores de cabeça e pescoço e a 0,25% de todos os tumores. É mais comum em homens (2:1), apresentando dois picos de incidência: 20% dos tumores ocorrem em jovens com menos de 30 anos, e o restante em indivíduos entre a 4ª e 5ª décadas de vida.

Entre os fatores predisponentes, a fuligem de madeira está relacionada com adenocarcinoma, enquanto o níquel aumenta em 28 vezes a incidência de carcinoma espinocelular. É descrita, ainda, a associação dos NPC com o vírus Epstein-Barr (EBV).

Os tumores epiteliais da rinofaringe correspondem a 75 a 85% dos tumores malignos, o restante, na maioria, são linfomas (Quadro 11).

As neoplasias epiteliais, não glandulares e não linfáticas, são agrupadas como NPC, e são divididas em três categorias (Quadro 12). O tipo III (indiferenciado) é composto por diversos tumors, como linfoepitelioma, anaplásico e células claras (craniofaringioma), entre outros.

Diagnóstico: os sintomas estão relacionados com a localização do tumor primário. Frequentemente apresenta como sintoma inicial o aparecimento de massa cervical assintomática localizada no ângulo da mandíbula ou inferior à ponta da mastoide. Em 70% dos casos, há comprometimento ganglionar no momento do diagnóstico. Em um terço dos pacientes ocorre perda auditiva unilateral por obstrução da tuba auditiva e consequente otite serosa unilateral. Se o tumor invadir o espaço parafaríngeo, pode gerar trismo. Pode ainda levar ao acometimento de pares cranianos.

Linhagem tumoral	Porcentagem	Tipo
Epiteliais	75-85%	CEC (em diferentes graus)
		Linfoepitelioma
Linfáticos	10-15%	Linfoma de células B
		Linfoma de células gigantes
Outros	< 5%	Sarcoma
		Adenocarcinoma
		Melanoma

Quadro 12. Classificação dos NPC			
	Porcentagem	Tipo	Perfil sorológico para EBV
Tipo I	25%	CEC	Negativo
Tipo II	12%	Carcinomas não queratinizados	Positivo
Tipo III	60%	Indiferenciados	Positivo

Todos os pacientes devem ser submetidos à nasofibroscopia, e após realizar TC de seios paranasais, excluindo meningoencefaloceles, deve ser realizada biópsia para o estudo anatomopatológico.

Os tumores mais agressivos são de origem linfoide (células B e células gigantes), sendo difícil a diferenciação de carcinoma indiferenciado com linfoma de células gigantes, necessitando de estudos imuno-histoquímicos para tanto. Alguns autores sugerem a realização da sorologia do EBV com screnning em população de alto risco.

A RM se justifica na suspeita de invasão intracraniana ou orbitária.

O tratamento consiste na radioterapia do tumor e da cadeia cervical bilateral profilaticamente.

Considerações finais

Rinossinusites

- Grande parte das rinossinusites pode ser identificada pela história e exame físico (Quadros 2 e 3).
- Deve-se sempre tentar classificar as rinossinusites em aguda, crônica, aguda recorrente e crônica agudizada. Tais classificações influenciam diretamente no tratamento adequado.
- Nas rinossinusites agudas, o antibiótico de escolha é a amoxicilina. Se não houver melhora, deve-se lançar mão de antibióticos de segunda escolha, como amoxicilina/clavulanato, cefuroxima ou cefprozil.
- Nas rinossinusites crônicas, deve-se iniciar o tratamento com amoxicilina/clavulanato, clindamicina, ou cefuroxima, uma vez que se deve dar maior atenção aos anaeróbicos.
- Deve-se pedir TC em casos de complicações de rinossinusites, nas agudas ou crônicas que não melhoraram com tratamento clínico e na suspeita de rinossinusite nosocomial.
- Qualquer paciente com queixas de rinossinusite e sinais de complicação orbitária, como edema periorbitário, quemose, proptose, alteração da acuidade visual ou alteração da motricidade ocular extrínseca deve ser submetido à TC de seios paranasais com e sem contraste.
- Todos os pacientes com suspeita de complicação intracraniana devem ser submetidos à TC de seios paranasais e de crânio.
- As indicações de cirurgia endoscópica endonasal são rinossinusite aguda recorrente, rinossinusite crônica de repetição, complicações de rinossinusites agudas ou crônicas, rinossinusites fúngica alérgica, bola fúngica e rinossinusite fúngica invasiva aguda ou crônica.
- Deve-se sempre lembrar das rinossinusites fúngicas como diagnóstico diferencial.

Polipose nasal

A polipose nasal é resultado de um processo inflamatório crônico da mucosa nasal, cuja etiologia ainda é motivo de controvérsia.

- Na maioria dos pólipos nasais, os eosinófilos representam cerca de 60% da população celular.
- A polipose nasal apresenta quadro clínico semelhante ao da rinossinusite crônica e apresenta associações com outras situações como intolerâncias a salicicatos, asma, Churg-Strauss, discinesia ciliar e síndrome de Young.
- Assim como a etiologia, o tratamento da polipose nasal também é controverso. Dependendo do caso, pode ser clínico ou cirúrgico.
- No tratamento clínico, corticosteroides tópicos e sistêmicos são as medicações que suprimem de forma mais eficaz a resposta inflamatória na polipose nasal. Ainda podem ser usados anti-histamínicos, antileucotrienos, antibióticos, antifúngico tópico e lavagem nasal.
- No tratamento cirúrgico, o acesso endoscópico é a via de escolha, na qual se preconiza a retirada de pólipos com preservação máxima de mucosa nasal, assim como a abertura de células etmoidais e ampliação conservadora dos óstios naturais dos seios paranasais.
- O tratamento complementar da polipose é sempre necessário, já que o tratamento cirúrgico não consegue tratar o componente inflamatório da mucosa.

Referências bibliográficas

- Castro FFM, editor. Rinite alérgica: modernas abordagens para uma clássica questão. São Paulo: Lemos Editorial; 1997. pp.20-184.
- Mello Jr JF, Mion O. Rinite alérgica. In: Campos CAH, Costa HOO, editors. Tratado de otorrinolaringologia. São Paulo: Roca; 2002.
- Mion O, et al. The São Paulo University score table management: a new approach
 for allergic rhinitis. In: Stammberger H, Wolf G, editors. European Rhinologic
 Society & International Symposium of infection and allergy of the nose meeting
 98. Viena: Monduzzi Editore; 1998. pp.143-7.
- Mion O, Mello Jr JF. Rinites não alérgicas. In: Campos CAH, Costa HOO, editors. Tratado de otorrinolaringologia. São Paulo: Roca; 2002.
- Bento RF, Miniti A, Butugan O. Otorrinolaringologia: Clinica e cirurgia. São Paulo: Atheneu. 2000.
- Cummings C. Otolaryngology Head & Neck Surgery. 2.ed. St Louis: Morby Year Book: 1993.
- Bailey B. Head & neck surgery Otolaryngology, J.B. Lippincott, 1993.
- Pádua FGM. Rinossinusites agudas. In: Pronto-Socorro condutas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universide de São Paulo. São Paulo: Manole, 2006. pp.642-6.

- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EP3OS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. Rhinology. 2012;50(1):1-12.
- Brooks I. Microbiology and antimicrobial management of sinusitis. Otolaryngol Clin North Am. 2004;37(2):253-66.
- Voegels RL, Abdo T. Rinologia e cirurgia endoscópica dos seios paranasais. In: Fisiologia do nariz e seios paranasais. Revinter: 2006.
- Wiikman C, Chung D, Lorenzetti F, Lessa MM, Voegels RL, Butugan O. Comparação entre a solução salina fisiológica e a hipertônica tamponada após cirurgia endoscópica nasossinusal. Arq Otorrinolaringologia. 2002;6 (2):98-102.
- Voegels RL, Lessa MM, Butugan O, Bento RF, Miniti A. Condutas práticas em otorrinolaringologia. Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- Guimarães RES, Becker HMG. Rinossinusite crônica. In: Campos CAH, Costa HOO, editors. Tratado de otorrinolaringologia. São Paulo: Roca; 2003.
- Pádua F, Thomé D, Pinna F, Voegels R. Rinossinusites crônicas. In: Rinologia e cirurgia endoscópica dos seios paranasais. Rio de Janeiro: Revinter; 2006. pp.111-36.
- Stammberger H, Posawetz W. Functional endoscopic sinus surgery: concepts, indications and results of the Messerklinger technique. Eur Arch OtoRhinoLaryngol. 1990;247:63-76.
- Voegels RL. Cirurgia endoscópica dos seios paranasais. Arquivos da Fundação questão. São Paulo: Lemos Editorial, 1997:20-184. Otorrinolaringologia, 1997;1(1):15-8.
- Voegels RL. Nasal polyposis and allergy: is there a correlation? Am J Rhinology. 2001;15(1):9-14.
- Settipane GA, Lund VJ, Berstein JM, Tos M. Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment. Rhode Island: Oceanside Publications; 1997.
- Ponikau JU, Sherris DA, Kita H, Kern EB. Intranasal antifungal treatment in 51 patients with chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol. 2002;110:862-6.
- Nakanishi M, Pinna FR, Voegels RL. Polipose Nasal. In: Rinologia e cirurgia endoscópica dos seios paranasais. Rio de Janeiro: Revinter; 2006. pp.137-52.
- Chandler JR, Langenbrunner DJ, Stevens ER. The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis. Laryngoscope. 1970;80:1414-28.
- Mortimore S, Wormald PJ. The Groote Schuur Hospital Classification of the Orbital Complications of Sinusitis. J Laryngol Otol. 1997;111(8): 719-23.
- Voegels RL, Lorenzetti FTM, Dantonio WEPA, Ikino CMY, Butugan O. Orbital complication in patients with acute sinusitis. Rev Bras Otorrinolaringologia. 2002;68(2).
- Padua F, Lessa M, Goto E, Peres M, Voegels RL, Botugan O. Rinossinusite esfenoidal aguda e acometimento de terceiro par craniano: relato de caso e revisão de literatura. Rev Bras Otorrinolaringologia. 2003;69(3):415-20.
- Butugan O, Balbani A, Voegels RI. Complicações das rinossinusites. In: Campos CAH, Costa HOO, editors. Tratado de otorrinolaringologia. São Paulo: Roca; 2002.
- Botugan O, et al. Tumores nasais na infância. Rev Bras Otorrinolaringol. 1999;65(1):20-4.
- Goldenberg D, Golz A, Fradis M, M\u00e4rtu D, Netzer A, Joachims HZ. Malignant tumors of the nose and the paranasal sinuses: a retrospective of 291 cases. Ear Nose Throat J. 2001;80(4):272-7.
- Voegels RI., editor. Rinologia e cirurgia endoscópica dos seios paranasais. Rio de Janeiro: Revinter; 2006.

Doenças da Orelha

Ricardo Ferreira Bento Anna Carolina de Oliveira Fonseca Larissa Vilela Pereira

SUMÁRIO

Malformações congênitas da orelha externa e média, 140 Doenças da orelha externa, 141

Otite externa difusa aguda, 141

Otite externa aguda localizada ou furunculose, 141

Otomicose, 142

Otite externa maligna, 142

Queratose obliterante - tampões epidérmicos, 142

Herpes-zóster, 142

Tuberculose, 142

Dermatites, 142

Cerume, 143

Corpos estranhos, 143

Oto-hematoma, 144

Tumores de pavilhão e meato acústico externo, 144

Doenças da orelha média, 145

Disfunções tubárias, 145

Otite média secretora, 145

Otite média aguda, 147

Otite média aguda recorrente, 148

Otite média crônica, 149

Complicações das otites médias, 150

Barotrauma, 153

Doenças da orelha interna, 153

Perda auditiva neurossensorial, 153

Ototoxicidade, 156

Doenças autoimunes, 156

Alterações geriátricas da orelha interna, 157

Perda auditiva induzida por ruído e trauma acústico, 157

Surdez súbita, 157

Fístula perilinfática, 158

Este capítulo tem por objetivo apresentar as principais afecções das orelhas externa, média e interna promovendo o melhor entendimento pelo médico generalista.

Malformações congênitas da orelha externa e média

As orelhas externa e média derivam do primeiro arco e da primeira bolsa branquial e as diversas malformações

variam conforme a fase embriológica e a localização em que ocorrem. Como o desenvolvimento da orelha interna ocorre separadamente e em outra fase embriológica das orelhas média e externa, anormalidades da orelha interna não são frequentemente associadas às estas alterações.

As alterações de orelha externa mais frequentes são:

- Implantação baixa de pavilhão auricular: normalmente o pavilhão está localizado no sentido cefalocaudal, entre duas linhas horizontais, uma que passa pela sobrancelha e outra pela base do nariz, e o meato acústico externo está aproximadamente ao nível da asa do nariz. O pavilhão auricular inicia o desenvolvimento na região do pescoço e posteriormente se desloca até a posição final. Qualquer alteração nesta embriogênese pode explicar uma implantação baixa.
- Orelhas protusas ou proeminentes: distância entre a mastoide e o ponto médio da helix maior do que 2 cm ou um ângulo mastoide-helix maior do que 40 a 45°. Entretanto, estas medidas variam de indivíduo para indivíduo de acordo com o formato do crânio. Outras características frequentemente associadas com orelhas proeminentes são anti-hélice ausente ou hipodesenvolvida, concha profunda e lóbulo proeminente.
- Macrotia: aumento das dimensões da orelha que também podem ser proeminentes.
- Criptotia: ausência do sulco retroauricular na porção superior da helix.
- Poliotia: completa duplicação do pavilhão auricular, é extremamente rara.
- Coloboma: ocorre devido à alteração na fusão das estruturas derivadas do primeiro arco branquial e as do segundo arco branquial.
- Deformidades do cálice: o terço superior do pavilhão é pouco desenvolvido ou hipoplásico.
- Microtia: pavilhão com dimensões diminuídas, mínimas alterações estruturais até a completa ausência do pavilhão (Figura 1).
- Estenose ou atresia de meato acústico externo sem microtia: pode ocorrer sem microtia, mas é pouco comum

Em todo paciente com malformação de orelha deve ser realizada investigação minuciosa sobre a gestação e os



Figura 1. Microtia.

antecedentes familiares. Devem ser pesquisadas doenças, utilização de drogas lícitas e ilícitas durante a gestação. Se na família existir história de outras malformações congênitas de orelha, o paciente e familiares devem ser encaminhados para avaliação genética.

As alterações do pavilhão auricular além de causar grandes desconfortos estéticos, que podem ser acompanhados por alterações psicológicas, muitas vezes apresentam características que auxiliam no diagnóstico de doenças sindrômicas. É importante ressaltar que grande parte das síndromes cromossômicas apresentam variações ou malformações características da orelha. No entanto, estas podem ser alterações isoladas sem outros comprometimentos associados.

Indivíduos com malformação congênita de orelha, uni ou bilateral, devem ser submetidos à avaliação da audição, que pode ser obtida por audiometria condicionada em crianças de 2 a 4 anos ou até mesmo antes. Em crianças maiores e colaborativas, deve-se optar pela audiometria convencional. O teste de potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (PEATE) é usado rotineiramente, pode ser realizado em crianças nas primeiras semanas de vida.

Em geral, o exame radiológico é aguardado até aproximadamente 4 anos e pode requerer anestesia geral. A tomografia computadorizada (TC) é o exame de escolha, pode ser realizado antecipadamente quando existir suspeita de colesteatoma, infecções de repetição ou complicações, como paralisia facial, vertigem, acometimento de outros pares cranianos, meningite.

A aparência estética preocupa imediatamente os pais, que frequentemente desejam que a reparação seja realizada o mais brevemente possível. No entanto, é necessário esclarecer aos familiares que apesar do problema estético ser visível e óbvio, a grande atenção deve ser voltada para a questão auditiva.

Doenças da orelha externa

A orelha externa pode estar envolvida em inúmeras dermatoses e doenças sistêmicas. A otite externa é a doença mais frequente em países tropicais, particularmente no verão e a incidência é cerca de 5 a 20% em pacientes ambulatoriais.

Otite externa difusa aguda

A otite externa infecciosa bacteriana difusa aguda é uma dermatite de parte ou de todo o meato acústico externo causada por agentes bacterianos.

É a doença mais comum a afetar o meato acústico externo durante o verão, principalmente devido a altas temperaturas e umidade do ambiente. O aumento das atividades aquáticas faz com que a população esteja mais exposta ao maior número de fatores desencadeantes e favorecedores da doença e é ainda mais frequente em atletas de alto rendimento em esportes aquáticos ou naqueles que usam máscaras ou tampões auriculares devido ao aumento e à retenção de suor local.

Os agentes bacterianos mais comumente encontrados são: Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus haemolyticus, Klebsiella pneumoniae e Proteus mirabilis.

O quadro clínico caracteriza-se por dor, hipoacusia, prurido, plenitude auricular e desconforto que marcam o estágio pré-inflamatório da otite.

Na otoscopia: eritema e edema de pele, secreção serosa ou purulenta, algumas vezes fétida, restos epiteliais com obstrução total ou parcial do meato acústico externo.

O tratamento local com gotas otológicas contendo antibióticos e corticosteroides associado à lavagem com solução fisiológica morna promove o alívio da dor e do processo inflamatório, removendo os detritos acumulados que preenchem a luz do meato, e propiciando maior contato entre a medicação e a superfície da pele. Em muitos casos, é necessária antibioticoterapia sistêmica, com antibióticos de amplo espectro. Além disso, devem ser evitados os fatores colaboradores ou causadores da doença, com especial atenção à proteção auricular da água.

Otite externa aguda localizada ou furunculose

É uma infecção cutânea bacteriana que ocorre no terço externo do meato acústico externo e que leva à inflamação do folículo pilossebáceo.

O agente etiológico mais frequente é o Staphylococcus aureus. A lesão característica é a tumefação circunscrita de contorno avermelhada, amarelada no centro e endurecida, flutuante. O aumento importante do volume da lesão causa otalgia, e hipoacusia. É acompanhada de hiperemia e edema da pele, e membrana timpânica normal. Adenopatia periauricular está presente regularmente.

Para tratamento, deve-se realizar limpeza cuidadosa e delicada com lavagem com solução fisiológica morna, seguida de secagem completa do meato. A seguir, gotas otológicas contendo antibióticos e corticosteroides, antibióticos por via sistêmica, analgésicos e aplicação de compressa quente local. Se não houver drenagem espontânea e houver flu-

tuação, é necessária incisão local, após anestésico tópico seguido de curativo local com cremes contendo antibióticos.

Otomicose

É uma inflamação crônica ou aguda da orelha externa causada primária ou secundariamente por fungos, que podem ser os agentes etiológicos primários, porém, a maior frequência é de fungos superpostos a infecções bacterianas.

Os fungos mais encontrados são: Aspergillus, Mucor, Lêvedo, Dermatófitos, Actinomyces, Candida albicans e mistura de fungos.

Os sintomas mais comuns são otalgia, prurido e hipoacusia.

O diagnóstico de uma otomicose isolada é fornecido pela otoscopia com filamentos ou secreção cobrindo as paredes do meato, com coloração variável de acordo com o agente fúngico, edema e hiperemia da pele do meato.

No tratamento, é necessária a remoção meticulosa de detritos epiteliais e crostas. Esta remoção deve ser realizada com cureta, pinças ou aspiração. Se não houver perfuração da membrana timpânica, a limpeza pode ser feita com irrigação com soro fisiológico morno. A seguir, deve ser realizada a secagem total do meato acústico externo e aplicação local de antissépticos, seguida de antifúngicos locais líquidos e em creme contendo ciclopirox olamina, nitrato de miconazol ou de isoconazol, buclosamida associado ao ácido salicílico.

Otite externa maligna

É uma infecção invasiva e necrotizante do meato acústico externo, pouco frequente, que acomete principalmente idosos, diabéticos e imunodeprimidos.

As culturas dos tecidos infectados revelam, na maioria, *Pseudomonas aeruginosa*, e a infeção localiza-se primariamente no assoalho do meato acústico externo, na junção dos meatos ósseo e cartilaginoso.

Os sintomas iniciais são prurido, otalgia e hipoacusia e a instalação da infecção inicial é insidiosa e restrita ao meato acústico externo assemelhando-se a uma otite externa difusa infecciosa resistente ao tratamento usual. Deve ser feito diagnóstico diferencial com colesteatoma de meato, tuberculose, blastomicose, neoplasias malignas e lesões granulomatosas associados com papilomavírus humano (HPV) subtipos 16 e 18.

Para um diagnóstico precoce, deve-se recorrer à cintilografia, com gálio 67 que evidencia áreas hipercaptantes em focos infecciosos agudos. Este exame é usado tanto para o diagnóstico como para acompanhamento do tratamento e da evolução da infecção. A cintilografia óssea com tecnécio 99 demonstra áreas de hipercaptação do radioisótopo em regiões de atividade osteoblástica. É, portanto, um exame não específico, e para que seja feito o diagnóstico este exame deve ser associado aos achados clínicos. A hipercaptação do tecnécio 99 permanece por 9 meses a 7 anos não podendo ser utilizada como comprovante de cura. Assim, torna-se útil para o diagnóstico inicial, não adequada para seguimento.

É necessário tratamento local e sistêmico, podendo exigir internação do paciente. Institui-se antibioticoterapia sistêmica antipseudomonas (ciprofloxacino ou cefalosporinas de 3ª geração), por período de seis semanas.

O controle do diabete, se presente, é indispensável.

Queratose obliterante - tampões epidérmicos

É uma forma rara e peculiar de oclusão do meato acústico externo, de origem idiopática, caracterizada na otoscopia por rolha compacta constituída por restos epiteliais queratinizados firmemente aderidos às paredes do meato acústico externo, causando hipoacusia condutiva.

A queratose obliterante causa hipoacusia progressiva, com recidivas de obliteração total do meato acústico externo, é necessária a remoção frequente da rolha epitelial.

Herpes-zóster

Doença causada pela reativação do vírus da varicelazóster. O fator desencadeante para a reativação é desconhecido, tendo relação com a diminuição da imunidade.

A dor é um sintoma muito importante e a complicação mais frequente é a neuralgia pós-herpética. Observam--se vesículas, com crostas hemorrágicas e algumas vezes são encontradas úlceras ou lesões gangrenosas, principalmente em pacientes idosos (Figura 2).

Pode estar associado à paralisia do nervo facial ou combinado com distúrbio de audição e equilíbrio, caracterizando a síndrome de Ramsay-Hunt.

Trata-se de doença autolimitada, com duração média de 4 a 5 semanas. Antivirais e potentes analgésicos não encurtam a evolução da doença, mas podem atenuar a neuralgia pós-herpética, é recomendado o aciclovir por via sistêmica (1 a 4 g ao dia). São necessários antibióticos locais e sistêmicos em caso de infecção secundária.

Tuberculose

A tuberculose da pele, em particular da pele da orelha externa e do meato acústico externo é extremamente rara, entretanto se forem encontradas lesões granulomatosas crônicas ou ulcerativas no canal auditivo externo associado à otite média, deve suspeitar-se de tuberculose.

O tratamento é sistêmico, com esquema proposto para tratamento de tuberculose. É necessária limpeza das lesões no ouvido com antissépticos e não oclusão do meato acústico externo.

Observa-se melhora das lesões do meato acústico externo e da otite média após 15 a 20 dias do início do tratamento sistêmico.

Dermatites

É um termo geral usado para descrever inflamação da pele. Há vários tipos de dermatite, determinados por



Figura 2. Vesículas com crostas hemorrágicas no pavilhão auricular.

várias causas: dermatite de contato, dermatite seborreica, psoríase, neurodermatite, eczema.

Mesmo decorrente de diversas etiologias, apresentam-se nas fases agudas como placas eruptivas escamosas que aumentam em profundidade e extensão após repetidas escoriações. Nas fases crônicas, apresenta pele seca, afilamento e liquenificação da pele.

O tratamento consiste em se normalizar o ciclo de descamação e maturação da pele por agentes queratoplásticos. O uso tópico isolado de corticosteroides tem por finalidade somente a melhora da inflamação da pele com alívio dos sintomas, não a cura da doença.

Cerume

O cerume é o produto de glândulas ceruminosas que são glândulas sudoríparas especializadas tipo écrinas localizadas em torno do meato auditivo externo, mais densas na região posterossuperior.

Em alguns pacientes, o cerume se acumula no meato e se compõe com células provenientes de descamação, com secreção sebácea formando um tampão, de consistência e coloração variáveis, podendo ser enegrecido e duro, como se fosse um corpo estranho, ou amarelado e mole nos casos de obliteração recente (Figura 3).

Como sintomas pode-se ter hipoacusia, algumas vezes súbita, do tipo condutiva com 15 a 35 dB de perda. Observa-se, também, autofonia, sensação de plenitude auricular, raramente otalgia, porém, o paciente pode referir vertigens, que podem ser intensas e persistentes.

O tratamento consiste na remoção do tampão com lavagem quando não houver perfuração da membrana timpânica ou quando o tampão tiver consistência amolecida.



Figura 3. Cerume ocupando meato auditivo externo.

Corpos estranhos

Os corpos estranhos de orelha são os mais frequentes na área otorrinolaringológica e ocorrem em qualquer idade embora 55% das casos sejam em crianças de até 15 anos. No adulto, esta situação é causada com finalidade terapêutica, ou resulta de ação secundária a atitudes provindas de distúrbios comportamentais.

Corpos estranhos podem ser seres vivos ou fragmentos metálicos de acidentes, terra, areia etc. São comuns também fragmentos de material inerte utilizado para a moldagem exigida para a protetização auditiva.

A sintomatologia, bem como o procedimento médico a ser adotado, varia de acordo com as características do corpo estranho, os inertes, compactos e duros, não hidrófilos e não pontiagudos, como pérolas, objetos de material plástico, metais ou minerais, quando não obliteram completamente o meato são quase sempre assintomáticos.

Durante a realização de qualquer procedimento em crianças, quando não se tem a colaboração necessária, ou houver insegurança para a imobilização, deve-se recorrer à anestesia geral. Não se deve jamais usar pinças para a extração de corpos estranhos duros ou compactos, pois existe o risco de traumatizar o meato e empurrar ainda mais o corpo estranho para o interior.

A remoção de corpos estranhos hidrófilos (grãos, sementes, vegetais etc.) com lavagem é mais difícil e deve ser efetuada, quando possível, sob microscopia cirúrgica com microestiletes e micropinças apropriadas.

Corpos estranhos de consistência mole, porém firmes, como algodão, papel, esponjas e lâminas de plástico podem ser removidos com micropinças.

Corpos estranhos líquidos como óleos industriais e soluções ácidas ou alcalinas, quando atingem o meato acústico externo, causam plenitude auricular, hipoacusia e dores intensas ocasionadas por lesões cáusticas na pele, levando em alguns casos à necrose da membrana timpânica. A remoção pode ser feita com lavagem e/ou aspiração e limpeza do meato.

Os corpos estranhos vivos, representados por insetos, causam sensação extremamente desagradável e às vezes dores lancinantes, levando o paciente a procurar atendimento de urgência. Nestas circunstâncias, o primeiro procedimento é tentar a imobilização do ser vivo com solução oleosa introduzida no meato, quando a membrana timpânica estiver íntegra. A seguir, o paciente é submetido à lavagem ou à remoção instrumental.

Outro tipo de corpo estranho que ocorre principalmente em ouvidos com infecção, como otite externa ou otite média crônica (OMC) com supuração, é a miíase, provocada por larvas de moscas (Sarcophagidae, Calliphoridae, Oestridae, Muscidae) que ao desovar no meato acústico externo provocam lesões graves com necrose. Ocorre forte reação inflamatória com edema, dor forte, secreção fétida e sangramento.

Os corpos estranhos de meato só são casos de urgência se o agente estiver vivo ou cáustico, e o atendimento deve ser realizado por profissional especializado.

Oto-hematoma

Os oto-hematomas são na maioria de etiologia traumática, mas podem ser, raramente, encontrados em pacientes portadores de discrasias sanguíneas (oto-hematoma espontâneo). Trata-se de coleção hemática ou serossanguinolenta localizada entre o pericôndrio e a cartilagem do pavilhão. O oto-hematoma localiza-se sempre na porção superior da face externa do pavilhão. É muito raro na face interna, pois a face externa está mais exposta a traumas e nela a pele está intimamente aderida ao pericôndrio. À inspeção, nota-se o abaulamento na face externa do pavilhão que raramente atinge a concha. Apresenta-se sob a forma de tumefação arredondada. Durante a palpação, que não é dolorosa, pode-se sentir endurecimento ou flutuação leve local.

Quando não tratado, a evolução do oto-hematoma é lenta, e mesmo na ausência de infecção é possível a destruição da cartilagem com deformidades e prejuízo estético. A complicação mais frequente é a pericondrite.

Se o atendimento for iniciado precocemente, deve ser feita compressa local com gelo e curativo compressivo (24 a 48 horas). A punção simples não deve ser realizada, pois não é possível aspirar coágulos organizados. Somente o líquido seroso é aspirado, não tardando a ser produzido novamente. A drenagem cirúrgica se impõe, precedida de assepsia rigorosa e seguida de curativo compressivo local por 10 dias e antibioticoterapia sistêmica visando às bactérias Gram-negativas.

Tumores de pavilhão e meato acústico externo

Sendo a orelha externa constantemente exposta, torna-se um local predisposto ao estabelecimento de lesões da pele benignas, pré-malignas e malignas.

Lesões pré-malignas

A radiação e os agentes químicos induzem à formação de queratoses que são as lesões pré-cancerosas mais comuns. A queratose actínica aparece em idosos com exposição solar excessiva. As lesões são planas, circunscritas, avermelhadas, atróficas, com escamas e crostas, variando em tamanho de 0,5 a 3 cm. Quando ocorre malignização, as lesões tornam--se ulceradas e com características invasivas.

O tratamento é local por cauterização com nitrogênio líquido ou pela retirada com eletrocoagulação e curetagem, para realização da biópsia. Há necessidade de proteger o paciente da ação do sol com filtros solares.

Tumores benignos de pavilhão e meato acústico externo Adenoma

O adenoma de glândulas ceruminosas é geralmente uma massa indolor dentro ou em volta do meato acústico externo que se torna sintomática quando produz obstrução ou quando associada à otite externa. É usualmente amarelada, circunscrita, mas não encapsulada, e com consistência de gordura.

O tratamento é a remoção cirúrgica local, com análise anatomopatológica para se descartar malignidade.

Pólipo inflamatório

Provém da mucosa da orelha média e projeta-se pela perfuração da membrana timpânica. Pode, também, originar-se da pele do conduto, geralmente solitário, rosado, pedunculado e indolor (Figura 4).

A terapia consiste na remoção cirúrgica e na cauterização do tecido de granulação da pele do meato acústico externo. Se o pólipo provém da mucosa da caixa do tímpano, a remoção deve ser combinada com a exploração da orelha média e tratamento.

Exostoses e osteoma do meato acústico externo

Exostoses são hiperplasias do periósteo que ocorrem na porção óssea do meato acústico externo. Têm aspecto de nódulos redondos, lisos, com base alargada. São usualmente bilaterais e encontrados em indivíduos que nadam ou mergulham em águas frias e mais comuns em homens que em mulheres (3:1). Na maioria dos casos não impedem a audição e também não contribuem para infecção ou dor.

O diagnóstico é efetuado com facilidade na otoscopia, podendo ser confirmado pelo estudo radiológico.



Figura 4. Pólipo inflamatório.

A remoção cirúrgica somente é recomendada em casos extensos o suficiente para obstruir o meato acústico externo ou quando estão promovendo retenção de cerume ou detritos epiteliais.

Osteoma é um tumor benigno, invariavelmente solitário e unilateral, ocorrendo na sutura timpanomastoidea e com tendência a base estreita. Varia em tamanho de alguns milímetros a mais de 2 cm. Com o aumento, aprisiona o cerume e restos epiteliais remanescentes, propiciando o aparecimento de infecções e consequentemente hipoacusia. Por esta razão, a remoção cirúrgica do osteoma é frequentemente indicada.

Tumores malignos de pavilhão e meato acústico externo

Um grupo variado de neoplasias malignas pode acometer essa região. O carcinoma espinocelular (CEC, 67%) e o basocelular (16,9%) são os mais comuns, o CEC é muito mais frequente. Outros tumores menos frequentes incluem neoplasias glandulares seguidos do adenocarcinoma, sarcoma, rabdomiossarcoma, osteossarcoma e condrossarcoma.

O CEC do meato acústico externo acomete indivíduos entre a quinta e a sétima década de vida, mais frequente em mulheres, não havendo prevalência étnica. Estas lesões comumente afetam a hélix, a anti-hélix e o bordo posterior da orelha, e são frequentemente múltiplos.

O carcinoma espinocelular normalmente é a progressão de uma lesão preexistente. Inicia com espessamento da pele ou na forma de úlcera. Estes tumores tendem ao crescimento lento. A dor associada à secreção pode simular infecção crônica.

Para o diagnóstico é necessária uma biópsia. O estadiamento pré-operatório é realizado por exames clínico e de imagem, a TC e a ressonância magnética (RM) são os principais métodos utilizados. O tratamento dessas lesões é a ressecção completa e a radioterapia isolada é reservada para os tumores irressecáveis.

O carcinoma basocelular é um tumor epitelial que provém da destruidora habilidade de maturação e queratinização das células basais. Embora tenda a crescer e a invadir estruturas locais, como osso e cartilagem, não é metastático. As lesões da orelha externa variam de placas ulceradas a nódulos perolados de superfície lisa com teleangectasia.

As lesões crescem lentamente, indolores até que sejam infectadas secundariamente ou quando há secreção. Os pacientes com carcinoma basocelular frequentemente relatam história de exposição prolongada ao sol. O tratamento é cirúrgico.

Doenças da orelha média

Disfunções tubárias

As disfunções tubárias podem ser classificadas em obstrutivas, patologicamente abertas ou ambas. A obstrução tubária pode ser funcional, mecânica ou ambas.

A obstrução funcional resulta do colapso das paredes da tuba, levando ao aumento da complacência, por alteração do mecanismo ativo de abertura. Este tipo de disfunção é mais frequente na infância visto ser a porção cartilaginosa da tuba nesta idade menos firme que nos adultos.

A obstrução mecânica da tuba pode ser decorrente de fatores intrínsecos e extrínsecos. Os fatores intrínsecos resultam de alterações da geometria do lúmen, como acontece na inflamação devida à infecção ou alergia. Os fatores extrínsecos acarretam aumento da pressão extramural como ocorre na compressão peritubária por tumores ou tonsilas faríngeas (adenoide) hipertrofiadas.

A tuba patologicamente aberta ou a variante semiaberta é resultante de alterações da geometria ou da diminuição da pressão extramural. Ocorre como efeito das perdas de peso, doenças consumptivas e desidratação. O doente relata sensação de desconforto ao ouvir a própria respiração e a própria voz (egofonia). São mais predispostos às otites de repetição pela constante comunicação da rinofaringe com a cavidade timpânica.

Otite média secretora

A otite média secretora (OMS) caracteriza-se pela efusão na orelha média, do tipo seroso ou mucoso, sem perfuração da membrana timpânica e sem processo infeccioso agudo, por período de 3 meses. Determina perda auditiva condutiva e, ocasionalmente, mista ou sensorioneural.

A OMS, é uma doença frequente na infância, na idade pré-escolar e escolar (acima de 3 anos de idade); idades estas de grande importância na aquisição da linguagem falada e escrita.

O principal sintoma da OMS é a diminuição da audição, que ocorrendo nestes períodos da vida da criança, compromete a aquisição e o desenvolvimento da linguagem, acarretando mau aproveitamento escolar e repercussão social negativa.

Tem como sinonímia os termos otite serosa, otite catarral e glue ear. Entretanto, otite média com efusão é o termo mais correto é mais abrangente aos vários tipos de secreções patológicas possíveis na orelha média.

Etiopatogenia

Pode-se considerar a OMS como resultado da combinação de alguns fatores:

- Disfunções tubárias que causem hipoventilação e distúrbio de drenagem do ouvido médio.
- Inflamação pós-infecciosa da mucosa da orelha média.
- Patência tubária, ou seja, propriedade da tuba se abrir mais do que o normal, propiciando passagem de secreções da nasofaringe para a cavidade timpânica. O acúmulo da secreção favorece a colonização bacteriana, consequente recorrência de infecções na fenda auditiva, levando ao fechamento do círculo: otite média aguda (OMA) → otite secretora → OMA.

Tanto a hipertrofia adenoideana quanto sua infecção, podem ter causas mecânicas de bloqueio e/ou contaminação do tórus e óstio tubários na infância. Por outro lado, nos adultos, a doença expansiva de rinofaringe é causa frequente de obstrução tubária, inicialmente unilateral.

Bactérias nos fluidos das OMS é da ordem de 45% e em 60% dos doentes as mesmas bactérias da cavidade timpânica são encontradas na nasofaringe.

O leite de vaca tem sido frequentemente incriminado como causa de alergia alimentar na faixa etária pediátrica. Esta alergia seria então a responsável pelo desencadeamento ou a manutenção de quadros alérgicos respiratórios com consequente comprometimento da orelha média, traduzido clinicamente por OMS ou OMA de repetição.

O refluxo gastroesofágico também é provável causa de OMS. Estudos recentes identificam a permanência em creches como fator maior de risco para desenvolvimento de OMS e OMA recorrente.

Quadro clínico

A OMS acomete com maior frequência crianças em idade pré-escolar e escolar (3 a 9 anos), causando perdas de audição, sem outros sintomas otológicos. As crianças são muito pequenas para relatar a perda de audição, de tal forma que este sintoma é percebido, na maioria das vezes, pelos pais (desatenção, perguntar várias vezes, ouvir televisão com som alto) e pelos professores (desatenção, desinteresse, mau aproveitamento escolar). A OMS então pode permanecer latente e não diagnosticada por vários meses. Por outro lado, crianças maiores e adultos acometidos de OMS referem plenitude auricular, desconforto otológico e sensação de líquido no ouvido. Apresenta-se, na maioria das vezes, bilateralmente nas crianças e unilateralmente nos adultos. A OMS via de regra não produz dor nem febre, a não ser nos casos agudos como o barotrauma.

A otoscopia é o exame essencial para o diagnóstico da OMS. A membrana timpânica perde a translucidez, apresentando-se mais opaca e sem brilho. A trama vascular está aumentada, muitas vezes excedendo sobre a porção adjacente ao conduto auditivo externo.

Exame audiológico

A confirmação do diagnóstico da OMS deverá ser realizada por meio da audiometria e da imitânciometria. A audiometria tonal limiar revelará a perda auditiva condutiva em média de 25 a 40 dB. A avaliação audiométrica nos portadores de OMS deve preceder à orientação terapêutica. Quando não for possível a avaliação da audição pelos métodos subjetivos, estará indicada a avaliação por meio dos métodos objetivos (potenciais evocados auditivos do tronco encefálico [PEATE]) ou eletrococleografia. Na imitânciometria, curvas do tipo B são características de secreção na orelha média. Entretanto, pode haver efusão na cavidade timpânica quando se constatar curvas do tipo C. O reflexo estapediano encontra-se abolido quando houver secreção.

O exame clínico deverá ser orientado no sentido de se identificar um ou vários dos fatores etiológicos da OMS já descritos. Este deve ser completo, o qual na maioria das vezes identifica estes fatores. Para a confirmação, a nasofibroscopia ou o exame radiológico da região do cavum ou TC confirmam a hipertrofia de adenoides ou de tumorações na rinofaringe, além de confirmarem os processos inflamatórios dos seios paranasais.

A maioria dos casos de OMS apresenta tendência à cura. Entretanto deve-se levar em conta que a permanência da perda auditiva por período superior a 3 meses é extremamente prejudicial, mesmo em sendo unilateral, principalmente na faixa etária pediátrica. Portanto, torna-se necessária a reavaliação médica para se acompanhar a evolução favorável ou não da OMS.

Tratamento

O tratamento da OMS tem como objetivos:

- Tratar a perda auditiva.
- Evitar a evolução da OMS a um processo irreversível com sequelas funcionais como ocorre na otite adesiva, na destruição ossicular, na perfuração timpânica e na colesteatoma.
- Prevenir a instalação de quadros de OMA recidivantes e complicações.

Antibióticos, corticosteroides e medicação nasal são as medicações prescritas para o tratamento da OMS.

Antibióticos, corticosteroides oral e nasal, anti-histamínicos e descongestionantes são medicações rotineiramente prescritas para o tratamento da OMS. Entretanto, em revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane, apenas a corticoterapia oral, especialmente quando utilizada com antibioticoterapia, foi estatisticamente significativa na resolução mais rápida dos quadros de OMS.

Na literatura, o uso isolado de antibióticos é discutido pela possibilidade de efeitos colaterais e de induzir à resistência bacteriana. As secreções da OMS são resultantes do processo inflamatório pós-infeccioso, porém as bactérias se encontram na secreção, sob a forma de biofilme, o que determina a longa permanência dos processos que levam à produção das secreções. Estudos mostram bactérias patogênicas em até 51% das secreções da orelha média com OMS. As bactérias encontradas foram: Haemophilus influenzae (15 a 43 %), Alloiococcus otitidis (40%), Moraxella catarrhalis (9 a 24 %), Streptococcus pneumoniae (7 a 17%), Staphylococcus aureus (3 a 7%), Streptococcus pyogenes (3%), culturas mistas (7%) e raras bactérias anaeróbias. A porcentagem de cepas bacterianas produtoras de betalactamase é semelhante ao que é relatado nos fluidos de doentes com OMA. Acredita-se que cerca de 20% das crianças com OMS, apresentem bactérias produtoras de betalactamase nas secreções da orelha média. Utilizando-se metodologia de pesquisa pelo PCR esta cifra de positividade bacteriana ascende para 75% nestas efusões.

A amoxicilina é o antimicrobiano indicado. Entretanto, se não houver resposta satisfatória, deve-se instituir antibioticoterapia efetiva contra microrganismos resistentes, com amoxicilina com clavulanato, cefalosporinas ou macrolídeos. As doses devem ser terapêuticas, por período de 14 dias, seguida de avaliação médica, audiométrica e impedanciométrica após 20 dias do início do tratamento.

O tratamento com corticosteroide oral é o único que mostra eficácia estatisticamente comprovada na resolução da OMS. O corticosteroide tem a propriedade de ser antialérgico potente (rinossinusites alérgicas), antiedematoso (óstio tubário, tuba e mucosa da orelha média) estaciona o processo de metaplasia da mucosa da orelha média, mucolítico e fluidificante, além de diminuir a tensão superficial e a viscosidade do muco, facilitando o escoamento pela tuba. Em associação com antibióticos parece ser benéfico no sentido da resolução da secreção da OMS, por período de 7 a 10 dias. Já o corticosteroide nasal, com ou sem antibioticoterapia oral, não apresentou eficácia no tratamento da OMS em revisões sistemáticas.

Os descongestionantes e anti-histamínicos sistêmicos podem ser úteis em adolescentes e adultos, desde que haja evidência de alergia das vias aéreas superiores, embora não haja trabalhos que comprovem a eficiência no sentido de resolução da secreção da orelha média. Em crianças devem ser usado com cuidado, por efeitos colaterais e por aumentar a viscosidade do muco, consequentemente dificultando a drenagem.

Se os métodos clínicos de tratamento da OMS falharem, então o tratamento cirúrgico deve ser levado em conta (Figura 5).

A miringotomia com aspiração da secreção do ouvido médio é o procedimento mais indicado no sentido de restabelecer a audição de imediato. A instalação de drenos de ventilação tem por finalidade evitar a cicatrização da miringotomia, promover aeração prolongada das cavidades timpânica, drenar as secreções que possam ser formadas e restabelecer a fisiologia tubária. A coleta da secreção para posterior estudo bacteriológico é aconselhável.

Assim, desde que haja indicação de instalação de tubos de ventilação em uma criança com OMS e adenoides hipertrofiadas e/ou infectadas é recomendada a adenoidectomia no mesmo ato cirúrgico.



Figura 5. Tubo de ventilação (Shepard) inserido na membrana timpânica.

Otite média aguda

OMA é o diagnóstico mais frequente em crianças e se torna menos comum com o avançar da idade. O risco anual de uma criança contrair esta doença é da ordem de 10%. Na população infantil, a incidência é significativa, apresentando taxa alta (65%) de contraírem pelo menos um episódio durante os primeiros 24 meses de vida.

Definição

OMA caracteriza-se por processo inflamatório agudo da mucosa de revestimento da orelha média que leva a lesões anatomopatológicas inflamatórias agudas do revestimento conjuntivo epitelial das cavidades da orelha média, com sintomatologia inflamatória aguda.

Germes patogênicos Virus

Os vírus adquirem importância por ocasião das doenças sazonais na etiologia da OMA. Estes agentes predispõem à infecção microbiana, que com frequência ocorre.

Os vírus respiratórios sinciciais, o vírus da influenza, o parainfluenza 2, o adenovirus 3, o vírus cocsakie B4 e os enterovírus são os mais comumente imputados como agentes causadores, entretanto, é difícil identificá-los, são os dados clínicos que fazem supor destes o fator primário ou predominante.

Bactérias

As bactérias mais frequentemente isoladas, em nosso meio, das secreções de ouvido médio em doentes com OMA são: Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae e Moraxella catarrhalis. Outras bactérias também isoladas nestes casos incluem: Alloiococcus otitidis, bacilos entéricos Gram-negativos como Pseudomonas aeruginosa e Proteus mirabilis, Streptococcus hemolítico do grupo A, Streptococcus do grupo B e a Escherichia coli. Estes os principais causadores de sepse e meningite em recémnascidos. Bacteremia nesta idade está frequentemente associada à OMA.

O Haemophilus influenzae apresenta maior frequência na idade pré-escolar, porém tem sido detectado em crianças maiores, adolescentes e adultos. Citam-se taxas que variam de 3 a 30% dos Haemophilus influenzae isolados de líquidos da orelha média de crianças com OMA, produzem betalactamase, enzima esta que hidrolisa o grupo das penicilinas e derivados.

A Moraxella catarrhalis está presente em 15% das secreções do ouvido médio de crianças com OMA. Cerca de 25% das cepas de Moraxella catarrhalis são produtoras de betalactamase.

Assim, estima-se que 20% das crianças com OMA apresentem bactérias produtoras de betalactamase na secreção do ouvido médio.

Dentre os bacilos entéricos Gram-negativos como Pseudomonas aeruginosa e Proteus mirabilis são os mais frequentes. Estão presentes em 20% nas secreções da orelha média de doentes com OMA, principalmente nas crianças menores de 6 meses, em indivíduos com doenças metabólicas que comprometem o estado imunitário, como diabete e doenças consumptivas. Estes pacientes apresentam alto grau de complicações como mastoidites, bacteremia e osteomielites.

Fatores ambientais e de predisposição

São fatores que têm importância considerável na otite média de repetição, as condições higiênico-dietéticas, o modo de alimentação e a amamentação principalmente no período de aleitamento materno. Nota-se que crianças que tiveram aleitamento materno por período inferior a 6 meses são mais predispostas aos quadros de OMA de repetição. A retirada do aleitamento materno precoce, o hábito de mamar deitada, o contato com outras crianças em creches e berçários, piscinas, os poluentes atmosféricos e o fumo são igualmente fatores importantes.

Fatores endógenos

A alergia, a debilidade mental e os déficits imunológicos são comorbidades nas quais a OMA apresenta maior frequência.

Quadro clínico e diagnóstico

A OMA acomete com maior frequência crianças com quadro de infecção das vias aéreas superiores e que evoluem para otalgia. Nas crianças menores que não sabem localizar a dor, apresentam choro constante, irritação geral ou letargia, diminuição do apetite, podendo apresentar vômito ou diarreia.

A febre é frequente. A dor aumenta durante os movimentos de deglutição. Em crianças maiores e nos adultos, a sensação de plenitude auricular, sensação de ruídos pulsáteis síncronos com a pulsação traduzem secreções na orelha média.

A otoscopia revela membrana timpânica congesta, hiperemiada, com perda de brilho e às vezes abaulada. Em alguns casos, se observam bolhas na superfície da membrana do tímpano, nos quadros virais, conhecidos como miringite bolhosa.

Em alguns casos, nota-se acúmulo de secreção no conduto auditivo externo, que após a adequada remoção, visualiza-se uma perfuração na membrana timpânica, por onde a secreção é drenada.

Quando a membrana timpânica encontra-se abaulada, podendo este abaulamento ser de grande intensidade, pode-se fazer uma drenagem pela perfuração espontânea da membrana, seguida de grande alívio da dor. Esta perfuração tem tendência ao fechamento em um período de 7 a 14 dias. A OMA simples geralmente não leva a sequelas no sentido infeccioso e funcional, quando devidamente tratada.

Este fato não se observa na OMA necrotizante, que ocorre com certa frequência durante surtos de sarampo e escarlatina. A OMA necrotizante apresenta sintomatologia semelhante ao da OMA simples. As alterações anatomopatológicas que ocorrem neste tipo de otite caracte-

rizam-se por perfuração ampla da membrana timpânica acompanhada de otorreia e lesões dos elementos da orelha média, representadas por necrose e osteíte dos ossículos. A evolução desta doença pode levar a processos de reparação cicatricial, traduzidas por aderências e fibrose da mucosa da orelha média e do tímpano. A otite média necrotizante leva a sequelas infecciosas e funcionais da orelha média.

Tratamento

Segundo as diretrizes da Academia Americana de Pediatria de 2013, a decisão sobre o uso de antibiótico dependerá da idade do paciente, gravidade dos sintomas, otorreia e lateralidade. A antibioticoterapia é recomendada nos casos com otorreia, sintomas importantes como otalgia moderada a intensa, otalgia por período igual ou superior a 48 horas ou febre > 39°C e/ou crianças com menos de 2 anos com OMA bilateral. Nos outros casos, existe a opção de observação inicial antes da prescrição de antibióticos, desde que seja possível o seguimento do caso e que os pais compartilhem a decisão tomada.

Se houver a decisão por antibioticoterapia, as medicações de escolha são:

A amoxicilina (90 mg/kg/dia por 10 dias) em altas doses é a droga de escolha para o tratamento da OMA, é bem tolerada, segura e com espectro de ação correto e adequado.

Na falha com tratamento com amoxicilina ou uso recente há menos de 30 dias ou OMA recorrente, a diretriz recomenda amoxicilina com clavulanato (90 mg/kg/dia) ou cefalosporinas de segunda ou teceira geração ou clindamicina (6,5 mg/kg). A ceftriaxona deve ser considerada de uso reservado para as complicações, podendo ser associado à clindamicina em casos refratários ao tratamento.

Medicação adicional inclui analgésicos, antipiréticos e calor local. O uso de descongestionantes orais melhora a congestão nasal, porém quando usados em doses não adequadas podem aumentar a viscosidade da secreção por desidratação da mesma, com consequente piora de sua drenagem. Em casos indicados, deve-se ter em conta que a corticoterapia associada à antibioticoterapia promove efeito anti-inflamatório, facilita a penetração dos antibióticos nas mucosas, promovendo também efeito analgésico.

A completa drenagem das secreções da orelha média pode demorar um mês ou mais.

Otite média aguda recorrente

Em algumas crianças, verifica-se a persistência de secreções na orelha média ou alterações da membrana timpânica quanto ao grau de retração e coloração, acompanhadas de episódios recorrentes de OMA, com intervalos relativamente curtos. Considera-se por definição otite média aguda recorrente (OMAR) a ocorrência de 3 ou mais episódios de OMA em 6 meses ou 4 ou mais em 1 ano.

Otite média crônica

A OMC é constituída por diversas entidades patológicas caracterizadas por uma inflamação de longa duração da mucosa da orelha média que pode ser consequência de um processo agudo prévio.

Normalmente, a OMC apresenta perfuração timpânica permanente associada ou não à doença de ouvido médio e mastoide, porém há igualmente formas de OMC com membrana íntegra, retraída ou mesmo aderida totalmente à cavidade timpânica e ao promontório da cóclea. Pode estar associada ou não à otorreia contínua ou intermitente.

Etiologia

Os germes envolvidos são diversos, porém os microrganismos predominantes são Gram-negativos como a Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli e Proteus mirabilis, portanto se constituindo em infecções de difícil tratamento e alta incidência de recidiva e complicações.

O Estafilococo aureus é um hóspede habitual do conduto auditivo externo e a perfuração timpânica faz com que se converta em um hospede do ouvido médio, acompanhando toda a gama de germes respiratórios que fazem com que as infecções crônicas da orelha média sejam predominantemente do tipo polimicrobiano. Os germes anaeróbicos também podem ser encontrados, difíceis de cultivar. O mais frequentemente encontrado é o Bacteroides fragilis.

Quadro clínico

Os sintomas mais frequentes da OMC são a otorreia e a hipoacusia. Outros sintomas como otalgia, zumbidos, vertigem e até paralisia do nervo facial são bem menos incidentes. A membrana timpânica pode estar perfurada, retraída, totalmente aderida medialmente ao promontório. Pode-se ver colesteatoma, granulações, perfurações ou retrações da parte flácida e pólipos. Verificam-se também placas de timpanosclerose e anéis fibrosados na margem da perfuração.

Exames complementares

O estudo audiológico, em especial a audiometria, é essencial. Estes exames corroboram testes de diapasão que podem ser realizados durante a consulta médica.

O exame de imagem indicado é a TC do ouvido em que erosões ósseas e dos ossículos poderão ser observadas, bem como avaliar tamanho, pneumatização, velamento e relações com estruturas subjacentes, como seio sigmoide e dura-máter da fossa média e posterior. A RM tem ganhado espaço no diagnóstico do colesteatoma, principalmente com o advento da técnica de difusão.

Classificação

- Simples.
- Supurativa.
- Sem colesteatoma.
- Com colesteatoma.

Otite média crônica simples

Condição em que há uma perfuração timpânica (Figuras 6 e 7) de qualquer etiologia na qual as alterações da orelha média e mastoide não são permanentes, ocorrendo em alguns casos surdez de tipo condutivo e otorreia intermitente, sem otalgia e com longos períodos de acalmia. Estes quadros de otorreia podem estar associados a infecções de vias aéreas superiores como gripes comuns, com entrada de água no ouvido ou espontaneamente sendo facilmente controlados com tratamento antibacteriano local ou sistêmico ou até com remissão espontânea.

O tratamento clínico consiste em antibioticoterapia local e sistêmica nas fases agudas. Para a resolução definitiva da perfuração, o tratamento deve ser cirúrgico com o objetivo de fechar a perfuração e reparar as lesões da cadeia ossicular.

Otite média crônica supurativa

A otorreia é permanente ou com curtos períodos de acalmia. Nestes casos, existem condições patológicas na



Figura 6. Otite média crônica simples.



Figura 7. Perfuração central da membrana timpânica e placas de timpanosclerose.

cavidade timpânica e na mastoide (granulações, obliteração da comunicação cavidade timpânica/antro mastoideo e colesteatomas) ou quadros sistêmicos que não permitem a remissão do caso.

Pode-se ter OMC supurativa (OMCS) com ou sem colesteatoma.

Na OMCS, a otorreia é amarelo-esverdeada podendo se apresentar com cheiro forte. A otoscopia revela perfurações grandes, marginais com retrações. Após a aspiração do conduto auditivo externo, a mucosa do ouvido médio apresenta-se edemaciada, com tecido de granulação e até pólipos que podem se insinuar pela perfuração para o conduto auditivo externo. A mucosa das células da mastoide está invariavelmente envolvida, o que ajuda a manter o processo infeccioso. A mastoide é ebúrnea com poucas células e de tamanho pequeno. O exame radiológico é indispensável. A TC de ossos temporais pode mostrar o envolvimento da mastoide e de granulações.

Esta condição, resistente a tratamento clínico isolado, é resolvida por uma mastoidectomia com limpeza do tecido de granulação para eliminar o foco infeccioso e para tentativa de reconstrução funcional.

Otite média crônica supurativa com colesteatoma

A OMC supurativa pode se apresentar com colesteatoma. Por definição, o colesteatoma consiste na existência de epitélio escamoso estratificado com formação abundante de queratina, dentro do ouvido médio (Figura 8).

O colesteatoma tem a capacidade de progredir e crescer com tendência a recidivar após a remoção. A classificação do colesteatoma pode ser feita de várias maneiras, entretanto é preferível utilizar a classificação segundo a origem em três formas:

- Colesteatoma congênito.
- Adquirido primário.
- Adquirido secundário.

O congênito é aquele que se origina a partir de um defeito do desenvolvimento embriológico provocado pela existência de ninhos de tecido epitelial no osso temporal.

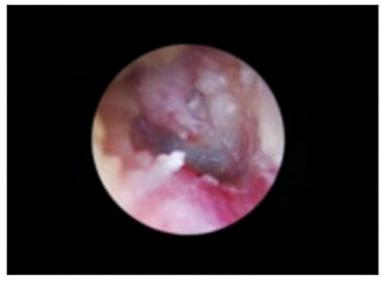


Figura 8. Otite média crônica colesteatomatosa.

É uma doença rara e se apresenta em menos de 2% dos colesteatomas. A doença é mais diagnosticada em adultos.

Os colesteatomas adquiridos são aqueles que aparecem após o nascimento.

Os adquiridos primários se originam a partir de um defeito atical. Podem aparecer de maneira espontânea sem perfuração prévia. A origem está baseada na teoria da pressão negativa dentro da orelha média secundariamente a uma disfunção tubária crônica que faz com que a membrana timpânica e, em particular a parte flácida, se invagine para dentro do espaço de Prussak inicialmente e depois ao ático.

Os adquiridos secundários caracterizam-se por aparecer secundariamente a causas etiológicas bem definidas. Três causas devem ser consideradas: pós-infecciosa, pós-traumática ou pós-cirúrgica. Podem evoluir pela perfuração de membrana timpânica marginal ou central e são mais comuns.

A otorreia é a queixa mais frequente. É constante, com períodos de melhora, mas não de desaparecimento, espessa, fétida, de cor amarelada, indolor e com odor forte e característico. A hipoacusia, o segundo sintoma mais frequente, e é tipicamente de condução, podendo haver componente neurossensorial. O grau de hipoacusia é muito variável e não proporcional ao tamanho do colesteatoma ou das lesões. A otoscopia é o método mais importante no diagnóstico do colesteatoma. A audiometria determina o grau de perda auditiva e a TC permite a análise da extensão da doença e as complicações associadas.

Tratamento

O tratamento do colesteatoma, salvo raríssimas exceções é sempre cirúrgico por timpanomastoidectomia ou mastoidectomia radical.

Complicações das otites médias

As complicações das otites podem ser devastadoras, causar sequelas irreversíveis e até a morte. Assim, deve fazer parte da formação médica geral a compreensão desta patologia para facilitar o diagnóstico precoce e o tratamento adequado.

Classificação

As complicações das otites podem ser divididas didaticamente em extratemporais, intratemporais extracranianas e intracranianas, podendo ocorrer simultaneamente.

- Complicações extratemporais:
- Abscesso ou celulite subperiostal.
- Celulite retro e pré-auricular.
- Parotidite (raro).
- Abscesso cervical alto ou abscesso de Bezold.
- Complicações intratemporais extracranianas:
- Mastoidite.
- Petrosite.
- Labirintite.
- Paralisia facial.

- Fístula labiríntica.
- Complicações intracranianas:
- Abscesso extradural.
- Abscesso cerebral.
- Abscesso subdural.
- Meningite.
- Tromboflebite do seio sigmoide.

Tratamento

Todo o paciente com complicação de otite média e membrana timpânica íntegra deve ser submetido à miringotomia com coleta de secreção para cultura, independentemente de qual seja a complicação apresentada. Todo material obtido deve ser enviado para cultura, porém são frequentes as culturas negativas.

Sempre que houver comprometimento da orelha interna ou complicações intracranianas a escolha do antibiótico e o ajuste da dose devem ser adequados para atravessar a barreira encefálica.

A maioria dos estudos recomenda a associação de pelo menos dois antibióticos. Bactérias Gram-negativas e flora multibacteriana justificam a escolha de antibióticos de amplo espectro.

Complicações extratemporais Abscesso ou celulite subperiostal

Ocorre quando o processo infeccioso das células da mastoide estende-se para o espaço subperiosteal. É mais frequente em crianças pequenas com OMA. Ao exame físico observa-se uma massa flutuante retroauricular com sinais flogísticos importantes (Figura 9). O tratamento é a antibioticoterapia e a drenagem cirúrgica.

Abscesso cervical ou abscesso de Bezold

É um abscesso cervical alto, que ocorre a partir de uma fistulização na cortical das células da ponta da mastoide. A coleção cervical acompanha o músculo esternocleidomastóideo. Ocorre em adultos e crianças mais velhas, em que a pneumatização da mastoide já alcançou a ponta.



Figura 9. Abscesso subperiosteal.

Ao exame físico, há dor à palpação cervical e diminuição da mobilidade cervical. Pode apresentar abaulamento visível e ponto de flutuação. O tratamento é realizado com antibioticoterapia de amplo espectro, até resultado de culturas, associada à drenagem imediata do abscesso.

Complicações intratemporais extracranianas Mastoidite

Mastoidite é a complicação mais frequente de OMA em crianças. A história clínica inicia com otite média, aguda ou crônica agudizada, que evolui com abaulamento, eritema e dor retroauricular associada à protrusão do pavilhão auditivo. Pacientes que não evoluem com melhora clínica em 24 horas, apresentam outras complicações ou OMC colesteatomatosa associada, devem ser submetidos à cirurgia. A cirurgia a ser realizada é uma mastoidectomia.

Petrosite ou apicite

Petrosite é a infecção do ápice petroso por extensão da infecção da mastoide. É uma rara complicação de otite média que pode ocorrer nas formas crônicas ou agudas. O diagnóstico é inicialmente clínico. A tríade da síndrome de Gradenigro são sinais e sintomas clássicos, porém não patognomônicos, associados à petrosite: dor facial profunda, otorreia e diplopia. A TC dos ossos temporais e do crânio com contraste é o exame de imagem mais adequado. As petrosites são frequentemente acompanhadas de complicações intracranianas devido à proximidade do ápice petroso com as fossas cranianas média e posterior. As complicações mais comuns são a meningite, o abscesso extradural, o abscesso cerebral e a labirintite supurativa. O organismo predominante é a Pseudomonas aeruginosa. O tratamento inicial consiste em antibiótico sistêmico de amplo espectro ou quando possível guiado por cultura. Quando a medicação não obtém resolução dos sintomas está indicada a intervenção cirúrgica. O objetivo da cirurgia é a retirada de todo o osso comprometido e dos tecidos inflamatórios.

Labirintite

É um processo inflamatório do labirinto.

A labirintite é classificada em:

- Serosa: produtos inflamatórios ou toxinas bacterianas invadem a orelha interna pela janela redonda.
 - Supurativa: bactérias na orelha interna.
- Crônica: tecido mole (colesteatoma ou tecido de granulação) penetrando no espaço perilinfático, por uma fístula na cápsula ótica.

O quadro clínico tem características próprias nas diversas formas:

- Na labirintite serosa os sinais e sintomas são de disfunção da orelha interna com deficiência auditiva em altas frequências, lentamente progressiva, e sensação de instabilidade, vertigem posicional intermitente ou constante.
- Na labirintite supurativa, o início é mais fulminante, apresentando perda auditiva súbita ou rapidamente progressiva, vertigem incapacitante e vômitos. O nistagmo geralmente está presente.

Na labirintite crônica, o local mais frequente de fistula é o canal semicircular lateral, e o paciente apresenta pouco ou nenhum sintoma. As fistulas geralmente são recobertas por uma camada de tecido epitelizado, como colesteatoma, e que as protegem.

O aqueduto vestibular forma uma comunicação direta entre a orelha interna e o líquido cefalorraquidiano, por isso pacientes com labirintite apresentam risco significativo de desenvolver meningite.

A TC de ossos temporais e crânio é mandatória para excluir outras complicações.

O tratamento deve ser rápido, com imediata internação hospitalar e introdução de antibióticos endovenosos. O objetivo é erradicar a infecção e prevenir meningite. Quando o foco está na orelha média, a cirurgia é indicada. A meningite deve ser sempre afastada.

Paralisia facial periférica

A paralisia do nervo facial resultante de infecções otogênicas pode ocorrer por otites médias agudas ou crônicas. O quadro clínico caracteriza-se pela paralisia facial periférica ipsilateral de uma orelha com sinais infecciosos agudos ou crônicos, que se exacerbaram coincidindo com o início da paralisia.

A TC de ossos temporais e crânio com contraste complementa o topodiagnóstico e auxilia na avaliação do comprometimento infeccioso do osso temporal e na exclusão de outras complicações.

Nas otites médias agudas, devem ser sempre realizadas paracentese, cultura de secreções e antibioticoterapia de amplo espectro até o resultado das culturas. Se a hemiface do paciente ainda estiver plégica após duas semanas ou o exame elétrico acusar sinais de degeneração walleriana, realiza-se intervenção cirúrgica. A cirurgia indicada é a timpanomastoidectomia com exploração do canal de Falópio e limpeza de toda orelha média. A bainha do nervo facial não deve ser aberta.

Fístula labiríntica

É a complicação mais comum na OMC colesteatomatosa, ocorrendo em aproximadamente 7% dos casos.

O canal semicircular lateral é a porção mais atingida, acometido em aproximadamente 90% dos casos. A fistula também pode acometer o canal semicircular posterior, superior e cóclea.

O paciente pode ser assintomático ou apresentar vertigem, perda auditiva neurossensorial e vertigem induzida por barulho (sinal de Túlio) ou por alterações de pressão na orelha média (sinal de Hennebert). A labirintite supurativa com anacusia e arreflexia vestibular pode ocorrer secundariamente à fístula.

A TC detecta a fístula em aproximadamente 57 a 60% dos casos. O diagnóstico de certeza só é obtido no intraoperatório. O tratamento é cirúrgico por mastoidectomia e obliteração da fístula com tecido (veia ou gordura). Quando há matriz de colesteatoma recobrindo a fístula, esta não deve ser removida.

Complicações intracranianas

Abscesso extradural ou epidural

O abscesso extradural caracteriza-se por material purulento, tecido de granulação ou secreção infectada na superfície lateral da dura-máter.

Na maioria das vezes, é assintomático ou apresenta sintomas inespecíficos como dor local profunda, cefaleia e febre baixa. Em razão da apresentação insidiosa e sutil, o diagnóstico do abscesso extradural, geralmente, é incidental durante uma cirurgia para colesteatoma ou TC. O tratamento é cirúrgico. O abscesso geralmente pode ser drenado por mastoidectomia.

Abscesso cerebral

O abscesso cerebral otogênico é uma coleção purulenta intraencefálica com origem em um processo infeccioso da orelha. Origina-se predominantemente de tromboflebite venosa e não de extensão direta pela dura-máter.

É consequência, quase exclusiva, das OMC.

O local mais atingido é o lobo temporal, seguido do cerebelo.

A progressão dos sintomas pode ser gradual, ocorrendo durante dias e até semanas. Entre os achados clínicos podem ocorrer febre, diminuição do nível de consciência, cefaleia, vômitos, rigidez de nuca, convulsões e papiledema. Sintomas focais podem ocorrer conforme a área de localização do abscesso.

O tratamento com antibioticoterapia de amplo espectro com cobertura para Gram-positivos, Gram-negativos e anaeróbios deve ser imediato devido à gravidade da infecção e a natureza polimicrobiana dos abscessos cerebrais.

A drenagem cirúrgica de urgência, realizada por craniotomia está indicada em pacientes com abscesso intracraniano associado com septicemia, alteração do nível de consciência, convulsão ou outros déficits neurológicos.

Abscesso subdural

É a coleção circunscrita de material purulento abaixo da dura-máter.

O quadro clínico é dramático, e o paciente pode evoluir rapidamente para o coma, com hemiparesia, convulsões, febre e rigidez de nuca. Apresenta alta taxa de mortalidade (20 a 40%).

O diagnóstico é feito por exames de imagem.

O tratamento é semelhante ao mencionado para abscesso cerebral. Em alguns casos está indicado a drenagem cirúrgica do empiema por craniotomia associado à antibioticoterapia.

Meningite

Por muito anos a meningite foi considerada a complicação intracraniana mais comum das otites médias. A meningite pode ocorrer por OMC, porém é mais frequente durante episódios de OMA. As vias de disseminação da meningite podem ser por extensão direta por deiscências ou falhas ósseas na orelha média, via hematogênica ou pelo aqueduto coclear.

Os agentes mais frequentemente envolvidos são Haemophilus influenzae tipo B, Streptococcus pneumoniae e Neisseria meningitidis.

Na suspeita de meningite, a antibioticoterapia endovenoso de amplo espectro associado com corticosteroides sistêmico deve ser introduzida enquanto se aguarda confirmação diagnóstica.

A indicação cirúrgica ainda é motivo de controvérsia e deve ser individualizada, conforme a doença otológica. No entanto, a maioria dos serviços optam por aguardar a estabilização clínica do paciente antes de realizar qualquer procedimento cirúrgico. Na presença de membrana timpânica íntegra, a miringotomia é mandatória.

Tromboflebite do seio sigmoide

A tromboflebite ou a trombose do seio lateral durante infecções otológicas ocorre devido à proximidade com a orelha média. O envolvimento do seio pode ser resultado da erosão óssea, com extensão direta da infecção, ou pode ocorrer por tromboflebite de veias emissárias da mastoide. O trombo pode propagar-se proximal ou distalmente para o seio sagital e bulbo jugular (síndrome do forame jugular).

O diagnóstico é baseado nos sinais e sintomas que resultam da inflamação e da alteração da hidrodinâmica intracraniana, ou seja, cefaleia, mal-estar geral, picos febris (devido à liberação de êmbolos séptico), tremores, aumento da pressão intracraniana e sinal de Griesinger (edema pós-auricular secundário à trombose de veia emissária).

A TC com contraste auxilia no diagnóstico. A RM pode confirmar a trombose, porém na maioria das vezes não é necessária. Sempre realiza-se a mastoidectomia com exploração do seio sigmoide. É controversa a necessidade de heparinização. Em todos os pacientes, deve ser associada antibioticoterapia de amplo espectro.

Barotrauma

O barotrauma constitui uma síndrome de caráter agudo ou crônico, inflamatório reacional, que atinge a orelha média causada por um diferencial de pressão entre o ar atmosférico externo e o ar contido no interior.

A causa mais comum associada ao barotrauma é o edema que se forma na porção nasofaríngea da trompa causado por patologias das vias aéreas superiores, os processos alérgicos não controlados e as obstruções nasais crônicas.

O diagnóstico é baseado na história e nos sintomas relatados. Podem estar presentes zumbido leve, plenitude auricular, hipoacusia em diferentes níveis, vertigens acompanhadas de sintomas neurovegetativos, otorragia (sinais de ruptura da membrana), otalgia leve e até incapacitante. Os sinais clínicos mais observados são retração da membrana timpânica, rupturas, hemotímpano, transudatos e bolhas na cavidade da orelha média.

Em muitos casos, observa-se a resolução espontânea dos sintomas, mas nos pacientes com vertigens, otorragia, otalgia intensa e surdez recomenda-se repouso absoluto nas primeiras 24 horas, estão recomendados corticosteroides em dose máxima, antivertiginosos, analgésicos e, se possível, a internação.

Casos extremos pode-se recomendar a paracentese, principalmente se houver líquido na cavidade. Exames de imagem (TC) e funcionais (audiometria + timpanometria) devem ser somados ao exame clínico para assegurar a resolução do quadro. Na fase aguda, o diagnóstico é clínico.

Doenças da orelha interna

Perda auditiva neurossensorial

A privação auditiva impacta a qualidade de vida individual e familiar nos âmbitos biológico e psicossocial. Segundo estimativa de 2015, da OMS, 5% da população mundial (360 milhões de pessoas) têm perda auditiva incapacitante (PAI). No Brasil, dados epidemiológicos da prevalência de PAI são escassos. Baraky et al., em estudo populacional em um município brasileiro, estimaram a prevalência em 5,2%.

As perdas auditivas afetam a saúde e a qualidade de vida das pessoas, especialmente na infância, podendo acarretar distúrbios de desenvolvimento com atraso na aquisição da fala, da linguagem, no amadurecimento emocional, educacional e social.

A triagem auditiva neonatal universal (TANU) tem permitido detecção precoce da perda auditiva neurossensorial súbita (PANS) congênita ou de aparecimento logo após o nascimento. De acordo com Morzaria et al. (2004), as principais causas de perda auditiva na infância são: genéticas não sindrômicas, hipóxia e prematuridade.

Perdas auditivas de origem genética Congénitas

Apesar de existirem mais de 400 doenças ou síndromes que incluem a disacusia como um de seus sinais clínicos, 70% dos casos hereditários são não sindrômicos. Algumas das principais síndromes a apresentar disacusia como um dos sinais mais característicos são a síndrome de Waardenburg (defeitos de pigmentação e hipertelorismo), a síndrome de Treacher Collins (com anormalidades craniofaciais), a síndrome de Usher (com retinose pigmentar), a síndrome de Pendred (com bócio), a síndrome de Alport (com doenças renais) e a síndrome branquio-otorrenal (com defeitos craniofaciais e renais). O gene da conexina 26 (GJB2) é o mais comumente associado à surdez não sindrômica de herança autossômica recessiva (loco DFNB1).

Disacusia não sindrômica

Disacusia de herança autossômica recessiva

Cerca de 80% das deficiências auditivas hereditárias não sindrômicas apresentam herança autossômica recessiva. As perdas auditivas com este padrão de herança são geralmente sensorioneurais, de manifestação pré-lingual, grave à profunda, geralmente atingem todas as frequências e muitas vezes são estacionárias. A consanguinidade parental e o casamento preferencial entre indivíduos portadores de disacusia estão relacionados à grande parte dos casos de disacusia genética autossômica recessiva, especialmente em populações pequenas.

Disacusia de herança autossômica dominante

As deficiências auditivas não sindrômicas de herança autossômica dominante representam de 10 a 20% dos casos de disacusia hereditária. As deficiências auditivas com este tipo de herança são na maioria pós-linguais, progressivas e sensorioneurais.

Disacusia de herança ligada ao cromossomo X

Cerca de 2 a 3% dos casos de disacusia hereditária têm herança ligada ao cromossomo X. O loco mais frequentemente associado aos casos de disacusia ligada ao cromossomo X (até 50% dos casos) é o DFN3.

Disacusia de herança mitocondrial

Desde a década de 1960, já tinham sido relatados casos familiais de disacusia devidos à exposição à estreptomicina, geralmente após tratamento com modestas doses do antibiótico. Em 1993, Prezant et al. identificaram a mutação A1555G como responsável pela suscetibilidade à ototoxicidade dos aminoglicosídeos.

Disacusia sindrômica

Síndromes genéticas mais frequentes associadas à disacusia:

- Síndromes de disacusia associada a afecções da pele.
- Síndrome de Waardenburg.
- Síndromes de disacusia associada a anormalidades da orelha externa.
 - Síndrome brânquio-otorrenal.
 - Síndrome de Treacher Collins.
 - Síndromes de disacusia associada a defeitos oculares.
 - Síndrome de Usher.
- Síndrome de disacusia associadas a disfunções endócrinas.
 - Síndrome de Pendred.
 - Síndrome de disacusia associada a defeitos cardíacos.
 - Síndrome de Jervell e Lange Nielsen.
 - Síndromes de disacusia associada a doenças renais.
 - Síndrome de Alport.
- Síndromes de disacusia associada a doenças neurológicas e neuromusculares.
 - Neurofibromatose.

Malformações cocleovestibulares

Fatores que predispõem a estas anomalias ósseas incluem exposição à talidomida, infecção congênita por citomegalovírus e condições genéticas. Portanto, malformação óssea cocleovestibular, isoladamente, não indica obrigatoriamente etiologia genética. O diagnóstico radiológico das malformações da orelha interna é feito pela TC e RM.

Classificação das malformações congênitas da orelha interna:

- Limitadas ao labirinto membranoso.
- Displasia completa do labirinto membranoso: Bing--Siebenmann.
- Displasia limitada do labirinto membranoso: displasia cocleossacular (Sheibe) e displasia do giro basal da cóclea.
 - Malformações do labirinto ósseo e membranoso.
 - Aplasia labiríntica completa (Michel).
- Anomalias cocleares: aplasia coclear, hipoplasia coclear, cavidade comum, partição incompleta (Mondini).
- Anomalias labirínticas: displasia de canal semicircular, aplasia de canal semicircular.
- Anomalias do aqueduto: alargamento do aqueduto vestibular, alargamento do aqueduto coclear.
- Anormalidades do canal auditivo interno: estreitamento do canal auditivo interno, alargamento do canal auditivo interno.

Disacusias de origem não genética Congênitas

Rubéola materna

A rubéola materna pode acometer a orelha do feto principalmente no primeiro trimestre de gestação. O risco de infecção congênita após a rubéola materna pode alcançar 80% durante as 12 primeiras semanas de gestação.

A perda auditiva muitas vezes está associada à catarata congênita, malformações cardíacas (tríade de Gregg) e sequelas neurológicas. A perda auditiva pode ter diferentes formas de apresentação: a mais frequente é a neurossensorial grave ou profunda, mas também pode ser assimétrica, progressiva, flutuante ou condutiva devido à fixação do estribo.

Citomegalovírus

A infecção materna pelo citomegalovírus pode causar diversas formas de malformações fetais, principalmente quando ocorre nos primeiros meses de gestação. Entre as malformações podem ser citadas microcefalia, retardo mental, coriorretinite, hepatoesplenomegalia, calcificações cerebrais, hidrocefalia e deficiência auditiva. Outras complicações são prematuridade e baixo peso ao nascimento.

O citomegalovírus congênito é responsável por aproximadamente 6.000 casos anuais de perda auditiva no Brasil. A deficiência auditiva tem diferentes formas de apresentação: neurossensorial profunda ou progressiva, de início congênito ou tardio, unilateral ou bilateral. A infecção pelo citomegalovírus pode causar danos latentes das estruturas da orelha interna, que não aparecem nos primeiros meses ou anos de vida. Por isso, crianças infectadas durante a gestação devem ser acompanhadas periodicamente, independente da gravidade da perda auditiva inicial.

Herpes

Apesar de o feto poder ser contaminado durante o parto, a perda de audição ocorre apenas quando o vírus é contraído no útero.

Incompatibilidade Rh

Eritroblastose fetal ocorre quando uma mãe Rh(-) produz anticorpos que atravessam a barreira placentária e destroem as hemácias Rh(+) do feto, aumentando o nível de bilirrubinas não conjugadas na corrente sanguínea fetal. O Kernicterus caracteriza-se pelo depósito desta bilirrubina no sistema nervoso central, cóclea e núcleos basais. Estes depósitos tóxicos podem causar disacusia, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e paralisia cerebral. A audiometria pode apresentar perda auditiva neurossensorial leve a profunda. Geralmente é bilateral e simétrica. O reconhecimento de mães Rh(-) e o acompanhamento pré-natal adequado é a melhor forma de prevenção.

Cretinismo

A carência de iodo acarreta uma tireoidopatia associada à disacusia do tipo mista.

Parto prematuro, hipóxia perinatal e trabalho de parto prolongado

Clinicamente observa-se disacusia simétrica bilateral mais grave nas frequências agudas.

Adquiridas

Nesse grupo estão aquelas que se manifestam após o nascimento, independentemente do fator causal existir ao nascer ou antes.

Infecções virais

Os vírus capazes de lesar a orelha interna podem fazê-lo em qualquer fase da vida, desde o período intrauterino até a fase adulta.

Parotidite epidémica (caxumba)

A perda de audição associada à caxumba manifestase de forma súbita, durante ou logo após a infecção aguda, mas pode ocorrer até meses depois. Geralmente é profunda e unilateral, permanente e pode ser acompanhada de sintomas vestibulares e zumbido.

Sarampo

A perda auditiva associada ao sarampo ocorre em um pequeno número de casos, e também apresentou grande diminuição da incidência com a introdução da vacinação. A perda auditiva induzida por sarampo tende a ser simétrica, bilateral e de intensidade moderada, acometendo principalmente as frequências agudas.

HIV

A infecção pelo vírus do HIV pode estar associada à perda auditiva por diversos motivos. Entre elas:

- Ototoxicidade dos medicamentos utilizados no tratamento da infecção.
- Sequela de infecções oportunistas, como a meningite criptocócica, aspergilose, pneumocistose extrapulmonar, citomegalovírus, sífilis e síndrome de Ramsay--Hunt.

- Tumores do sistema nervoso central, como metástase de sarcoma de Kaposi ou linfoma primário de sistema nervoso central.
- Possível acometimento direto do VIII par craniano pelo vírus do HIV.

O tratamento deve ser voltado para a tentativa de descobrir e controlar o principal motivo para o comprometimento da audição.

Infecções bacterianas Meningite bacteriana

De 5 a 35% dos pacientes que apresentam meningite bacteriana evoluem com perda auditiva neurossensorial grave a profunda, bilateral. Pode ocorrer em meningites causadas por *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*. A perda auditiva pode se instalar de forma súbita ou progressiva, uni ou bilateral. Após a instalação, a perda auditiva é irreversível. O déficit auditivo pode ser por comprometimento coclear, envolvendo as células ciliadas ou retrococlear, acometendo o nervo coclear e o cérebro. A meningite pode causar ossificação do labirinto que pode se instalar 15 dias a meses ou anos após a meningite. O *S. pneumoniae* é o principal agente associado à perda auditiva neurossensorial profunda e labirintite ossificante (30%), mesmo na população pediátrica.

A antibioticoterapia precoce e eficaz é responsável pela diminuição da incidência desta complicação. Todas as crianças com meningite bacteriana devem ser submetidas ao exame de audiometria tonal e vocal ou de potencial evocado auditivo de tronco encefálico antes da alta hospitalar, e devem ser acompanhadas periodicamente.

Sífilis congênita e adquirida

A sífilis congênita pode causar perda auditiva neurosensorial severa a profunda. Entre as manifestações da sífilis congênita tardia pode-se encontrar a tríade de Hutchinson, composta por ceratite intersticial, incisivos de Hutchinson e alterações do VIII par craniano. A perda auditiva é o componente menos frequente da tríade. Pode ser uni ou bilateral, com acometimento inicial de frequências altas. A idade típica de aparecimento é entre os 8 e 10 anos de vida, mas pode aparecer apenas na fase adulta.

O diagnóstico é realizado pela sorologia, e a prova do FTA-Abs é a mais específica. A sífilis secundária adquirida também pode afetar a orelha interna, simulando a doença de Ménière. A disacusia, inicialmente com boa discriminação, pode ter progressão rápida ou flutuação, associada com zumbido bilateral, vertigem e nistagmo espontâneo ou provocado. É importante que a sífilis seja reconhecida como uma causa de perda de audição, especialmente por ser uma das raras causas de perda auditiva reversíveis com diagnóstico precoce e tratamento adequado.

A sífilis terciária adquirida pode causar perda auditiva condutiva por osteíte do osso temporal. Se ocorrer neurossífilis, a perda auditiva pode ser neurossensorial, por comprometimento do VIII par craniano.

Doença de Lyme

A doença de Lyme é causada pela Borrelia burgdorferi. Manifestações otorrinolaringológicas são frequentes nesta patologia. Um desses sintomas é a disacusia. A incidência de perda auditiva associada à doença crônica de Lyme pode variar de 1,5 a 15% dos casos. A perda auditiva é geralmente unilateral, progressiva ou súbita, e frequentemente associada à intolerância a sons de alta intensidade.

Ototoxicidade

As ototoxicoses são afecções iatrogênicas provocadas por drogas medicamentosas que alteram a orelha interna (labirinto). Essas drogas podem afetar o sistema coclear, o sistema vestibular ou ambos, alterando duas funções importantes do organismo: a audição e o equilíbrio. O paciente pode apresentar sintomas e sinais relacionados com lesão coclear, como hipoacusia, zumbidos de alta frequência e plenitude auditiva ou sintomas e sinais relacionados com a função vestibular, especialmente vertigens, desequilíbrios, nistagmo e manifestações neurovegetativas. A alteração auditiva, bem como a disfunção vestibular, podem ser uni ou bilateral.

É importante conhecer os diferentes tipos de drogas possíveis de provocar ototoxicidade, para a prevenção. Entre elas, está o grupo dos antibióticos aminoglicosídeos, como a estreptomicina, a di-hidrostreptomicina, a neomicina, a canamicinas A e B, a paramomicina, a aminosidina, a gentamicina. Deste grupo, estreptomicina, tobramicina, gentamicina são mais vestibulotóxicas que cocleotóxicas; as outras são mais cocleotóxicas.

Alguns antibióticos não aminoglicosídeos têm sido citados na literatura como ototóxicos. São eles a eritromicina, com efeitos reversíveis; o cloranfenicol, principalmente por ação tópica; a ampicilina; aminociclina, derivado da tetraciclina com ação vestibulotóxica; a cefalosporina, com poucas referências; a viomicina; a capreomicina, com maior toxicidade vestibular; as polimixinas B e E; a colistina.

Existem alguns grupos de drogas ototóxicas que não são antibióticas; é o caso de desinfetantes, como clorexidina, benzetônio, benzalcônio, iodo, iodine e álcoois, como etanol e propilenoglicol. Os betabloqueadores, como practolol e propranolol, com referências de alterações cocleares com perda auditiva.

Diuréticos, como o ácido etacrínico, a furosemida, a bumetanida, a piretamida e a indapamida, são cocleotóxicos, mas alterações auditivas são reversíveis.

Drogas anti-inflamatórias, como salicilatos, ácido acetilsalicílico, quinino, podem provocar alterações auditivas, a cocleotoxicidade dos salicilatos e da ácido acetilsalicílico são reversíveis.

Antineoplásicos podem ser ototóxicos, particularmente a cisplatina. Essa cocleotoxicidade pode ser reversível ou irreversível.

Os testes audiométricos a serem realizados consistem em uma audiometria de tons puros por via aérea e óssea, impedanciometria, eletrococleografia e a audiometria do tronco cerebral. Entre as crianças, os mais suscetíveis são os recémnascidos com infecções graves no berçário de terapia intensiva que recebem antibióticos aminoglicosídeos.

Os fatores de risco podem ser referidos como apneia, hipóxia, hiperbilirrubinemia, desequilíbrio eletrolítico, hipotensão, meningite, septicemia, manutenção em incubadora, terapia diurética, insuficiência renal, hipoacusia e zumbidos prévios, tratamento prolongado e com altas doses, combinações de drogas, combinações de droga ototóxica e exposição ao ruído, mau estado geral, desnutrição e otites médias.

É importante realizar monitoração auditiva durante a administração da droga para determinar a progressão da ototoxicidade quando iniciada, principalmente com relação a crianças em idade pré-linguística.

Como não há tratamento para recuperar a audição, é preciso conhecer algumas regras sobre a ototoxicidade:

- Evitar o uso de drogas ototóxicas, principalmente os antibióticos aminoglicosídeos, administrando essas drogas, sempre com orientação de um antibiograma, apenas quando não houver outra possibilidade, ocorrendo risco à vida em razão de infecção grave, especialmente por microrganismos Gram-negativos.
- Conhecer os fatores de risco do paciente, especialmente a função renal. Evitar a aplicação dessas drogas nesses casos.
- Quando houver necessidade de tratamento com essas drogas, ministrar doses seguras, não mais que 10 mg/kg/dia, por tempo não prolongado e escolher as drogas eficazes e menos tóxicas. Entre a amicacina, a gentamicina, a tobramicina e a netilmicina, a tobramicina e a netilmicina são as menos tóxicas, especialmente a netilmicina.
- Durante o tratamento, principalmente em pacientes com fatores de risco, deve-se realizar a monitoração auditiva e vestibular; no caso de criança, se possível, com a PEATE. Caso não seja possível a monitoração, deve ser realizado pelo menos um seguimento minucioso do paciente, para detecção de sintomas auditivos e vestibulares.

Deve-se também evitar: exposição a ruído intenso, associação com diurético, em pacientes com problemas hepáticos e renais, muito jovens ou idosos, na gravidez.

Doenças autoimunes

A doença autoimune da orelha interna é caracterizada por perda neurossensorial progressiva, flutuante, que responde às drogas imunossupressoras e é associada com achados positivos de ativação do sistema imune em testes não específicos. A perda auditiva é bilateral e frequentemente assimétrica e aproximadamente a metade dos pacientes tem sintomas vestibulares. A otoscopia é normal. Pacientes podem ter outras doenças autoimunes sistêmicas, como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide ou polimiosite. A análise por western blot para o antígeno 68 kd da orelha interna é útil como adjuvante ao diagnóstico da perda neurossensorial progressiva. O tratamento é feito com drogas imunossupressoras em altas doses, usualmente corticosteroides. Ciclofosfamida e metotrexato podem ser usados como alternativas ao corticosteroide sistêmico.

As doenças imunológicas da orelha interna podem ser classificadas em primárias e secundárias.

Primária: origina-se dentro da orelha interna e pode resultar de autoimunidade contra infecções, toxinas ou tumores. Pode ser localizada apenas na orelha interna ou criar imunocomplexos que reagem com antígenos de outros órgãos.

Secundária: resulta dos efeitos diretos ou indiretos de doença sistêmica imunológica. Autoanticorpos de outros órgãos que reagem com antígenos da orelha interna, imunocomplexos do sangue ou liquor podem se depositar, causando doença.

Alterações geriátricas da orelha interna

A incidência de dificuldades auditivas chega a 25% em indivíduos com 65 anos e 50% em pacientes com 75 ou mais anos.

A causa desta perda pode ser condutiva, neurossensorial ou mista, podendo ser de etiologia usual, como: perfuração timpânica, otite média, otosclerose, além de impactação de cerúmen que é comum em pacientes idosos. Dentro das causas neurossensoriais a mais comum é a presbiacusia, porém devem-se considerar também as outras causas de perda bilateral simétrica.

Presbiacusia

Perda neurossensorial que atinge pacientes ao longo da vida é lenta e progressiva, pior em frequências acima de 2.000 Hz. A etiologia é incerta, vários estudos tentam relacioná-la com dieta, metabolismo, estresse, aterosclerose, ruído, hereditariedade, sem conclusões definitivas. Contudo, alterações no ouvido e no sistema nervoso central têm sido amplamente documentadas e relacionadas a certos tipos de resultados audiométricos, é portanto um processo multifatorial. A reabilitação auditiva é um passo importante, pois mantém o idoso socialmente participante.

A prótese deve ser considerada após uma avaliação cuidadosa e estabelecido o diagnóstico da presbiacusia. O sucesso da protetização depende da capacidade do paciente, destreza física, motivação e adaptabilidade. A prótese auditiva melhora as condições psicossociais e cognitivas de pacientes idosos com presbiacusia.

Perda auditiva induzida por ruído e trauma acústico

Perda auditiva induzida por ruído (PAIR) caracteriza-se por alterações sensorioneurais dos limiares auditivos tonais, induzidas pela exposição continuada a níveis de pressão sonora elevados. É uma diminuição gradual da acuidade auditiva, raramente levando à perda profunda. Quando ocorre em decorrência do trabalho em ambiente ruidoso, é considerada doença ocupacional. Sintomas auditivos: diminuição da audição, plenitude auricular, zumbido, dificuldade para entender as palavras e para localizar a fonte sonora. A audiometria tonal deve ser realizada em repouso acústico de no mínimo 14 horas. Na PAIR, ocorre predominantemente o entalhe audiométrico nas frequências de 3.000, 4.000 e 6.000 Hz. É quase sempre bilateral e simétrica. O tempo de exposição ao ruído não deve exceder os limites de tolerância segundo a legislação trabalhista (anexo nº 1 da Norma Regulamentadora n. 15, da Portaria 3.214).

A PAIR é uma doença evitável e medidas protetoras devem ser instituídas antes da instalação e da progressão da perda auditiva, uma vez que pode ser temporária, mas tornar-se permanente com a exposição contínua ao ruído acima dos limites de tolerância.

O trauma acústico é a perda súbita da acuidade auditiva decorrente da exposição à pressão sonora intensa de curta duração, geralmente um ruído de impacto único ou repetido em curtos intervalos. O limite de tolerância para ruído de impacto é de 130 dB – linear (NR-15). Em geral, o meato acústico externo e a membrana timpânica estão normais. Nos casos de explosões, pode ocorrer ruptura da membrana timpânica com otorragia ou hemotímpano e até desarticulação da cadeia ossicular. Dependendo da gravidade do comprometimento, a sintomatologia pode variar desde audição abafada, sensação de plenitude, diminuição da audição, zumbido, otalgia, otorragia e até vertigem com sintomas neurovegetativos associados. Na audiometria tonal, há perda sensorioneural em frequências altas, na faixa de 4 a 8 KHz ou mista, nos casos de envolvimento da orelha média. O tratamento consiste em repouso acústico, vasodilatadores, corticosteroides e monitoramento audiométrico.

Surdez súbita

A surdez súbita (SS) pode ser definida como toda perda auditiva neurossensorial idiopática, igual ou maior que 30 dB, acometendo pelo menos três frequências consecutivas, de instalação súbita ocorrendo em até três dias. A SS tem sido considerada sintoma de um grupo de doenças, entretanto permanece idiopática em 90% dos casos investigados. A seguir são descritas as etiologias principais relacionadas com a perda súbita da audição:

- Viral: pode manifestar-se com sintomas sistêmicos ou de forma isolada. Os principais agentes envolvidos são os vírus da caxumba, sarampo, mononucleose, rubéola e citomegalovírus.
- Bacteriana: a meningite é responsável pela maioria dos casos e pode acometer ambos os ouvidos.
- Imunológicas: doença imunomediada primária da orelha interna, ou secundária a outras doenças, incluindo lúpus eritematoso sistêmico, síndrome antifosfolípide, granulomatose de Wegener, síndrome de Cogan.
- Neoplásicas: neuroma do acústico, meningeoma, linfoma, leucemia, mieloma, carcinomatose meníngea.
 - Neurológicas: esclerose múltipla, neurossarcoidose.

 Vasculares: ocorrem em condições em que há hemorragia, espasmo ou trombose.

 Traumática: fratura de osso temporal, trauma acústico, barotrauma, fístula perilinfática, cirurgia otológica.

O principal objetivo na avaliação dos pacientes com SS é procurar determinar a etiologia do evento, na tentativa de fornecer um tratamento mais adequado. O exame otorrinolaringológico deve incluir a otoscopia, exame clínico vestibular, avaliação dos pares cranianos. Na otoscopia deve-se atentar para a rolha de cerume ou as alterações da orelha externa que possam ser a causa da surdez. Ainda na otoscopia é importante avaliar a integridade da membrana timpânica e alterações da orelha média, efusões e infecções. Na maioria dos casos, os pacientes com SS apresentam otoscopia normal. Na rinoscopia, é importante observar o septo nasal, buscando lesões sugestivas de granulomatose ou processo autoimune.

Ainda na avaliação, é importante a pesquisa de disfunções vestibulares ou centrais, de nistagmo espontâneo, semiespontâneo ou posicional, pesquisa dos demais pares cranianos e expressão facial voluntária e mímica. O prognóstico de recuperação da audição após a SS depende da gravidade da perda auditiva, da vertigem, do tempo decorrido entre o início dos sintomas e o primeiro tratamento, da audição na orelha contralateral e do tipo de perda auditiva. O primeiro exame complementar a ser solicitado para confirmação diagnóstica é uma audiometria completa. Se for comprovada a perda auditiva neurossensorial, igual ou maior que 30 dB, em três frequências consecutivas, está confirmado o diagnóstico de SS, desde que a perda tenha ocorrido de forma abrupta em até 72 horas.

A avaliação laboratorial inclui exames que auxiliam no diagnóstico dos possíveis fatores etiológicos ou associados à SS, entre eles:

- Gerais: hemograma completo, glicemia de jejum, colesterol total e frações, triglicérides, T4 livre e TSH.
- Provas de atividade inflamatória: VHS, imunocomplexos circulantes, proteína C reativa, complemento total, C3 e C4.

- Pesquisa de autoanticorpos: fator reumatoide (FR), fator antinúcleo (FAN), anticardiolipina, anticoagulante lúpico, antitireoglobulina, antiperoxidase.
- Sorologias: HSV1, HIV, rubéola, toxoplasmose, citomegalovírus, caxumba, doença de Lyme, VDRL e FTA-ABS.

Em todos os casos, está indicado exame de imagem – RM de crânio e conduto auditivo interno. Para o tratamento da SS instalada em período não superior a 6 meses em pacientes sem contraindicação aos esteroides são utilizados: dexametasona 8 mg/dia, durante 30 dias, pentoxifilina 400 mg 8/8 horas, durante 30 dias e vitamina A 50.000 UI/dia, durante 30 dias.

Fístula perilinfática

A fístula perilinfática consiste em uma solução de continuidade entre o espaço perilinfático e ouvido médio ou a comunicação entre endolinfa e perilinfa.

Os sintomas são perda auditiva e sintomas vestibulares (vertigens ou tonturas). Não existe padrão típico na audiometria, podendo variar em perdas em graves, agudos, curva achatada, sem alterações características na discriminação.

Devem ser afastados os processos inflamatórios, granulomas, neoplasias ou outras doenças que possam simular uma fístula perilinfática. Portanto, os casos de surdez ou perda progressiva de audição fazem parte do diagnóstico diferencial. Sempre deve ser pesquisado o trauma cranioencefálico, mesmo que mínimo, incluindo barotraumas e os aumentos de pressão decorrentes de atividade física.

O diagnóstico clínico é realizado pela prova da fístula em que uma pressão constante é colocada no conduto auditivo externo e o paciente refere sintomas vertiginosos, podendo estar associados a nistagmos.

O fenômeno de Tulio, também pode haver vertigem com de sons de alta intensidade. Exames audiológicos e vestibulares são importantes, assim como os potenciais evocados auditivos para afastar doença retrococlear e TC de osso temporal para avaliação do ouvido interno.

Ivan Dieb Miziara

SUMÁRIO

Introdução, 159

Lesões brancas da mucosa oral, 159

Leucoplasia oral, 159

Líquen plano (LP), 161

Candidose oral, 162

Lesões vesicobolhosas da mucosa oral, 163

Herpes simples, 164

Pénfigo, 165

Penfigoide de membranas mucosas (PMM), 167

Eritema multiforme, 168

Lesões aftoides, 169

Estomatite aftoide recorrente, 169

Tumores malignos da cavidade oral, 171

Doenças da faringe, 173

Faringotonsilites, 173

Considerações finais, 175

Referências bibliográficas, 175

Introdução

As lesões que acometem a cavidade oral podem ser classificadas como de ordem inflamatória ou neoplásica. As primeiras podem ser divididas de forma arbitrária, de acordo com seu aspecto macroscópico e sua etiologia, em: lesões brancas, vesicobolhosas, aftoides e aquelas consequentes a processos infecciosos. As últimas, por sua vez, podem ser divididas em benignas e malignas. Não serão abordadas aqui todas as lesões de cada grupo por causa do volume de informações, mas serão estudadas as mais importantes, dos pontos de vista da incidência (as mais frequentes) e do potencial de malignização, como o câncer oral, que é a mais temível das doenças que afetam a cavidade bucal.

Lesões brancas da mucosa oral

São assim classificadas por apresentarem coloração esbranquiçada ao exame clínico. As principais lesões brancas são leucoplasia oral, líquen plano e candidíase oral.

Leucoplasia oral

Definição

A leucoplasia oral é uma lesão queratótica da mucosa, de coloração branca ou branco-acinzentada, em forma de mancha ou placa, que não pode ser removida e não possui diagnóstico definitivo, ou seja, não pode ser caracterizada clínica ou histopatologicamente como nenhuma outra doença entre as listadas no Quadro 1¹.

A leucoplasia, portanto, é um diagnóstico de exclusão. A prevalência de leucoplasia oral na população, desde que haja um diagnóstico definitivo firmado acerca da doença, é por volta de 0,2%². Em nosso meio, as estatísticas são esparsas. Alves et al.³ encontraram prevalência de 44,1% de lesões leucoplásicas em um grupo de 198 pacientes portadores de lesões cancerizáveis na cavidade oral.

Etiologia

Os fatores etiológicos envolvidos no aparecimento de alterações leucoplásicas são, principalmente, o tabagismo e o etilismo, além de trauma continuado e exposição à radiação solar – principalmente naquelas lesões localizadas em lábios. Mais de 80% dos pacientes com leucoplasias em mucosa oral são fumantes!

Leucoedema	Lesões químicas
Líquen plano	Queimaduras
Nevus esponjonso branco	Lesão friccional
Doença de Darrier	Morsicatio buccarum
Disceratose congênita	Mordida Betel
Paquioníquea congênita	Carcinoma epidermoide
Lúpus eritematoso discoide	Carcinoma verrucoso
Candidíase	Medicações
Papiloma oral	Material odontológico
Leucoplasia pilosa	Tatuagens cutâneas
Sifilis	Linha alba
Estomatite nicotínica	

Quadro clínico e diagnóstico

A doença é mais frequente no sexo masculino, na quinta e na sexta décadas de vida. Clinicamente, a leucoplasia é caracterizada por uma mancha branca na mucosa oral que não pode ser removida por raspagem. Sua localização mais comum é no lábio. Na maioria dos casos, é assintomática. Ao exame macroscópico, podem ser planas ou elevadas, com ou sem fissuras, apresentando remissão espontânea¹⁻³. Existem três variantes clínicas⁴⁻⁶:

- Leucoplasia homogênea: lesão predominantemente branca, de aspecto uniforme, de superfície plana (Figura 1).
- Leucoplasia não homogênea: lesões predominantemente brancas ou brancas e vermelhas (leucoeritroplasia), de superfície irregular, que podem apresentar áreas nodulares ou exofíticas. Essas lesões estão sujeitas a um maior risco de apresentar displasia e, também, de transformação maligna (Figura 2).
- Eritroplasia: semelhante à leucoplasia, exceto pela coloração avermelhada da lesão. Quase todas essas lesões apresentam displasia, carcinoma in situ ou carcinoma invasivo ao exame histopatológico.

O termo leucoplasia oral é estritamente clínico. O exame histológico, normalmente, revela apenas hiperqueratose, hiperortoqueratose e acantose. A maioria das le-



Figura 1. Leucoplasia homogênea em lábio inferior.



Figura 2. Leucoeritroplasia não homogênea em palato.

Características clínicas	Manchas irregulares, firmes, branco-amareladas Margem endurecida Predomínio no sexo masculino Faixa etária de 40 a 60 anos			
Histopatologia	Epitélio hiperqueratótico Proliferação epitelial Displasia leve, moderada ou grave Processo inflamatório no tecido conjuntivo			
Terapêutica	Eliminação do fator irritativo Exérese da lesão sempre que possível			
Uso de retinoide:	s e vitamina A nos casos simples			
Prognóstico	Variável A lesão não tratada pode ulcerar e evoluir para carcinoma epidermoide			
Classificação	Distrófica, homogênea, hipertrófica ou verrucosa			

sões leucoplásicas não possui aspectos displásicos, os quais podem ser observados em cerca de 5 a 25% dos casos, dependendo do país de origem do estudo⁶. As lesões com algum grau de displasia apresentam maior risco de recorrência pós-tratamento.

Transformação maligna

Em geral, ocorre em uma lesão considerada pré-maligna, que sofre malignização em 1 a 15% dos casos, dependendo do grau de displasia que apresente¹. Quanto maior o grau de displasia na lesão, maior a probabilidade de transformação em carcinoma oral. As características associadas a maior risco de transformação maligna de uma leucoplasia são^{1,4,5}:

- A. Forma não homogênea, de aspecto verrucoso, vegetante ou com pontilhado hemorrágico.
- B. Presença de displasia epitelial moderada ou grave à histopatologia.
- C.Localização em assoalho bucal ou ventre de língua ou lesões disseminadas.
 - D. Paciente não fumante.

Tratamento

Diante de todas as lesões leucoplásicas, deve-se assumir que possuam potencial de transformação carcinomatosa. Assim, o tratamento se baseia no fato de que a detecção e a remoção precoces podem prevenir o aparecimento de câncer oral, embora a possível eficácia da terapêutica cirúrgica jamais tenha sido estudada em ensaios randomizados e controlados⁶.

A prevenção é um fator-chave no manejo da leucoplasia. Todos os fatores de risco devem ser eliminados, em especial o tabagismo, que é o mais importante. Cerca de 50% dos pacientes apresentam regressão da leucoplasia 6 meses a 1 ano após a cessação desse hábito¹.

O consenso de 1994⁵ estabeleceu as seguintes diretrizes no tratamento da leucoplasia oral⁵:

Eliminar fatores de risco em um período de 2 a 4 semanas.

Quadro 3. Pontos-chave da leucoplasia

Toda leucoplasia requer exame histológico para exclusão de displasia

O uso sistêmico de betacaroteno pode promover a resolução clínica do quadro

A despeito da resposta à terapia, acompanhamento em longo prazo é essencial

- Nos casos de ausência de displasia ou displasia leve, realizar exérese cirúrgica ou a laser quando a lesão estiver localizada na superfície ventral da língua ou assoalho bucal e garantir acompanhamento clínico e follow-up em outras localizações anatômicas.
- Nos casos de displasia moderada a grave, realizar exérese cirúrgica ou a laser.
- Quando houver lesões vermelhas, realizar exérese cirúrgica.
 - Manter o follow-up de todas as lesões.

A remoção das lesões pode ser realizada por exérese cirúrgica, eletrocoagulação ou laser. Em lesões mais extensas, pode-se optar pelo tratamento clínico inicial com vitamina A (um comprimido antes das refeições por 30 dias) e retinoides sintéticos e betacaroteno, que se mostraram eficazes em estudos em comparação com placebo ou ausência de tratamento⁶. A remissão completa só ocorre em 40 a 60% dos casos, além de a recorrência ser frequente após a suspensão da medicação⁶.

Líquen plano (LP)

Definição

O líquen plano é uma doença inflamatória crônica que afeta o epitélio estratificado escamoso de pele e mucosas^{7,8}. Sua etiologia não é bem conhecida, mas sabe-se que as células da membrana basal de pele e mucosas são destruídas por linfócitos citotóxicos.

A doença apresenta várias formas clínicas (incluindo reticular, papular, em placas, atrófica e ulcerativa) e afeta 1 a 2% da população⁷⁻⁹. É considerada uma entidade nosológica típica da meia-idade e acomete com maior frequência os pacientes do sexo feminino⁷⁻⁹.

Ainda que na maior parte dos casos as lesões cutâneas do LP sejam autolimitadas, causando apenas prurido, as lesões orais tendem à cronificação, raramente regridem de forma espontânea, são potencialmente pré-malignas e, com frequência, são fonte de morbidade⁷⁻⁹.

Etiologia

A associação de LP com doença crônica do figado é bem documentada, ao menos em pacientes de origem mediterrânea, já que esta associação se mostrou falha em pacientes de origem escandinava ou anglo-saxônica¹⁰. O risco de doença hepática em pacientes portadores de LP parece ser independente de fatores como idade, sexo, consumo de álcool ou presença de antígenos de superfície para hepatite B.

Por outro lado, desde a primeira comunicação realizada em 19910, a associação entre LP e infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) está bem estabelecida. Em recente revisão sistemática incluindo estudos controlados, mostrou-se que a proporção de pacientes infectados pelo HCV era maior no grupo de portadores de LP quando comparados ao grupo controle em 20 de 25 estudos¹⁰.

O segundo ponto de importância referente à possível etiologia da doença é a sua correlação com fatores psicológicos. Pacientes com LP exibem altos níveis de ansiedade, e maior incidência de quadros depressivos e de estresse emocional¹¹.

Quanto à imunopatogênese, os dados atuais sugerem que o LP seja uma doença autoimune mediada por células T, nas quais linfócitos T CD8+ autocitotóxicos desencadeiam apoptose das células epiteliais da mucosa oral provocando as lesões características da doença⁷⁻⁹.

Quadro clínico

Caracteriza-se por ser uma doença inflamatória de pele e principalmente de mucosas. Está presente com maior frequência no sexo feminino, na proporção de 2:1. A faixa etária de maior prevalência encontra-se entre 50 e 60 anos de idade, sendo que os homens apresentam pico de incidência 5 a 10 anos antes das mulheres⁷⁻⁹. A doença raramente acomete crianças.

As lesões orais podem ser do tipo reticular, com estrias finas entrelaçadas, chamadas estrias de Wickham (Figura 3), sendo esta a forma mais frequente^{7-9,12}. Em geral, são assintomáticas. Também podem aparecer em forma de placas e de lesões atróficas, eritematosas e bolhosas-ulceradas, que causam graus variáveis de desconforto ao paciente (Figura 4). Sua localização mais frequente é a mucosa jugal, seguida pela gengiva e pela língua.

O Quadro 4 caracteriza as diversas formas do líquen plano^{7-9,12-14}.

Fatores precipitantes

O fenômeno de Koebner, característico das lesões cutâneas de LP, no qual as lesões se desenvolvem em resposta a trauma, também é observado na mucosa oral⁷⁻⁹. Trauma mecânico causado por procedimentos dentários, calor e irritação originados por subprodutos do tabaco, fricção e atrito por alterações dos dentes, próteses dentárias mal



Figura 3. Líquen plano em mucosa jugal apresentando estrias de Wickham.



Figura 4. Líquen plano bolhoso-ulcerado em mucosa jugal.

Tipo de lesão oral	Aspecto clínico	Localização
Reticular	Rendilhado fino, com formação de estrias brancas (Wickham); indolor	Mucosa jugal, língua, gengiva e lábios
Em placa	Lesão branca (tipo leucoplasia); indolor	Dorso da língua
Atrófica	Gengivite descamativa; pode estar associada à forma reticular ou erosiva	Gengiva
Eritematosa	Eritematoso ou ulcerado, com limites precisos e bordas irregulares, cercado por periferia queratótica; dolorosa	Mucosa jugal, gengiva e dorso da língua
Bolhosa- -ulcerada	Forma rara, com lesões de tamanhos variáveis; as bolhas rompem-se e deixam o leito ulcerado, doloroso; associa-se com a forma eritematosa	Semelhante à forma eritematosa

ajustadas e hábitos orais como a mordedura constante da mucosa jugal e dos lábios podem desencadear o aparecimento de lesões de LP⁷⁻⁹.

A mais importante complicação do LP é o desenvolvimento de carcinoma espinocelular oral. A doença pode sofrer transformação maligna em 0,4 a 5% dos casos, em períodos de observação variáveis de 6 meses a 20 anos⁷⁻⁹, principalmente nas lesões dos tipos atrófica e erosiva.

Quadro 5. Pontos-chave do líquen plano

Fazer, sempre que possível, o diagnóstico de certeza (histológico)

Identificar e eliminar fatores associados à doença

Promover boa higiene oral

Diagnosticar possível associação com infecção pelo vírus da hepatite C

Sempre que possível, optar pelo tratamento local com corticosteroides tópicos

Reservar a medicação sistêmica para os casos mais graves

Histopatologia

A imunofluorescência direta detecta fibrinogênio na membrana basal em 90 a 100% dos casos. O estudo anatomopatológico mostra hiperqueratose e liquefação do leito das células basais e infiltrado linfocitário na lâmina própria. No leito das células basais, são observadas células ovoides eosinofílicas denominadas corpos de Civatte, que são sugestivas de líquen plano, porém não patognomônicas⁷⁻⁹.

Diagnóstico diferencial

As formas em placa ou reticular devem ser diferenciadas de lesões brancas como candidíase atrófica, lúpus discoide e displasia liquenoide.

Tratamento

É principalmente sintomático. Nos casos assintomáticos, a conduta é expectante, com higiene oral e acompanhamento semestral (risco de malignização).

As lesões podem desaparecer espontaneamente. Lesões erosivas e dolorosas em geral são controladas tanto por corticosteroides tópicos quanto sistêmicos. Recomenda-se corticosteroides tópicos em orabase nos casos leves (duas a três vezes ao dia), e sistêmicos, nas formas erosivas e dolorosas (prednisona, 20 a 30 mg/dia). Uma parcela dos pacientes que não responde bem à corticoterapia pode se beneficiar com ciclosporina em doses progressivas até 1 a 3 mg/kg/dia por 4 a 8 semanas, mas esta deve ser reservada para os casos mais graves, já que se associa a importantes efeitos colaterais. O micofenolato de mofetila, na dosagem de 2 a 4 g/dia, apesar de bem tolerado e apresentar bons resultados, apresenta elevado custo ao paciente. Ansiolíticos devem ser associados sempre que a ansiedade e/ou os sintomas forem importantes, assim como a psicoterapia13,14.

Candidose oral

A candidose representa a condição patológica mais frequente dentro do grupo de lesões brancas da mucosa oral. É também a mais comum das micoses que acometem a cavidade oral, tanto em indivíduos imunocompetentes como naqueles imunossuprimidos¹⁵. Caracteriza-se por ser uma infecção oportunista superficial, essencialmente facilitada por fatores predisponentes locais e sistêmicos¹⁶.

Etiologia

Os fatos de o fungo Candida sp. fazer parte da flora comensal normal e de haver multiplicidade de fatores predisponentes tornam a doença extremamente comum¹⁵⁻¹⁷. Fatores predisponentes locais (como higiene oral precária e prótese dentária) e sistêmicos (como diabete, gravidez, neoplasia disseminada, corticoterapia, radioterapia, quimioterapia, xerostomia, imunodepressão – incluindo a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, HIV – e antibioticoterapia prolongada) podem levar a quebra da barreira epitelial, facilitando a colonização da mucosa pelo fungo. Em relação à infecção pelo HIV, a infecção pela Candida albicans não só é um marcador da doença, como também um preditor do estado imune do paciente e da eficácia da terapêutica antirretroviral adotada¹⁸. Além disso, a saliva é um elemento crítico na manutenção da saúde bucal. Baixo fluxo salivar ou alterações em sua composição aumentam a incidência de candidose oral¹⁵⁻¹⁷.

Quadro clínico

Normalmente, a doença atinge os extremos de faixa etária (crianças e idosos). A infecção por Candida sp. pode se apresentar nas formas pseudomembranosa (forma mais comum), atrófica aguda e crônica, crônica hiperplásica, queilite angular e glossite romboide mediana. O Quadro 6 caracteriza as principais formas da doença¹⁵⁻¹⁸.

Diagnóstico

Com frequência, a apresentação clínica da doença, principalmente na sua forma pseudomembranosa, não provoca dúvidas diagnósticas. A suspeita clínica é confirmada pelo exame micológico direto do raspado da lesão preparado com solução de KOH a 20%, que mostra a presença de hifas. Pode-se ainda realizar cultura do fungo em meio Sabouraud, em casos duvidosos. O exame histológico pode ser necessário, mas resulta muitas vezes em quadros falsonegativos, mormente na forma crônica atrófica, na qual muitas vezes o fungo se aloja no entalhe promovido pela prótese dentária, e não na profundidade do tecido¹⁵⁻¹⁸.

Tratamento

Inicialmente, deve-se afastar e tratar fatores locais e sistêmicos predisponentes. A higiene oral adequada é mandatória. Próteses dentárias devem pernoitar em solução com hipoclorito, clorexidina a 5% ou água bicarbonatada.

Nos casos mais simples, podem ser utilizados bochechos e gargarejos de nistatina tópica a 100.000/mL (5 mL), cinco vezes ao dia, por 2 semanas, continuando o uso por 1 semana após o desaparecimento das lesões. As lesões atróficas, como glossite romboide mediana, requerem o uso de miconazol gel oral duas vezes ao dia, por 14 a 21 dias. Recentemente, passou-se a preconizar o uso de clorexidina em bochechos como adjuvante na terapia tópica antifúngica¹⁵⁻¹⁸.

Outras opções terapêuticas incluem o uso de fluconazol na dose de 200 mg, por via oral, seguido por uma dose diária de 100 mg até 10 a 14 dias após a regressão da doença, sendo a dose dobrada para as formas sistêmicas de candidíase. Cetoconazol também pode ser empregado, nas doses de 200 ou 400 mg/dia, para as formas mais resistentes, mantendo-se também por cerca de 10 dias após a regressão da doença. Em imunodeprimidos, deve ser usado cetoconazol na dose de 400 mg/dia, durante um mínimo de 20 dias. Deve-se lembrar que, tanto cetoconazol como fluconazol apresentam potencialmente interação com alguns outros agentes¹⁵⁻¹⁸.

Lesões vesicobolhosas da mucosa oral

São assim classificadas por apresentarem como lesão fundamental uma bolha ou vesícula na mucosa. As principais lesões vesicobolhosas são aquelas causadas pela infecção por vírus, principalmente os da família Herpes viridae, os pênfigos e penfigoides, bem como o eritema multiforme.

Tipo de lesão	Aspectos clínicos	Fatores associados	
Pseudomembranosa (Figura 5)	Placas brancas e aderentes sobre a mucosa, destacáveis, deixando o leito sangrante Ocorrem sobretudo em mucosa de cavidade oral, orofaringe e porção lateral do dorso da língua Raramente dolorosa	Todos os listados a seguir	
Atrófica aguda - eritematosa (Figura 5)	Eritema local ou difuso, doloroso Áreas de despapilação e desqueratinização em dorso de língua, deixando-a dolorosa, edemaciada e eritematosa	Antibioticoterapia	
Atrófica crônica	Eritema difuso com superfície aveludada, associada à forma pseudomembranosa, ou como queilite angular Em geral, localiza-se no palato	Acomete 65% da população geriátrica com prótese dentária	
Hiperplásica (Figura 6)	Infecção crônica Aspecto leucoplásico, espessado, não destacável em mucosa oral, palato e língua (principalmente)	Não apresentam fatores associados	
Glossite romboide mediana (Figura 7)	Área de despapilação e hiperemia no dorso da língua, por vezes assumindo a figura geométrica de um losango Por vezes, é sintomática, causando dor local		
Queilite angular (Figura 8)	Áreas de fissuras e hiperemia, localizadas em uma ou ambas as comissuras labiais, podendo haver transudato local Geralmente assintomática, mas pode causar prurido, dor e sangramento local	Uso de prótese dentária com perda da dimensão vertical dos lábios	



Figura 5. Candidíase pseudomembranosa e eritematosa em palato.



Figura 6. Candidíase hiperplásica crônica associada a queilite angular.

Quadro 7. Pontos-chave da candidose oral

O diagnóstico de candidose deve ser firmado por citologia esfoliativa ou cultura

Em casos leves, usar antifúngico tópico: nistatina solução ou miconazol gel oral

Em casos graves ou infecções resistentes, usar fluconazol ou cetoconazol

Higiene oral é fundamental para o sucesso terapêutico

Herpes simples

O herpes simples vírus (HSV) é um DNA vírus classificado em tipos I e II. O tipo I está mais frequentemente associado às lesões orofaciais, e o tipo II, às lesões genitais, porém também pode ocorrer o contrário. Nos Estados Unidos, estima-se que 500 mil pessoas sejam afetadas anualmente por surtos de infecção orofacial^{19,20}. A transmissão se dá por meio de contágio com fluidos corporais infectados. O período de incubação é de geralmente 2 a 12 dias (em média, 4 dias). A forma primária da doença é a chamada gengivoestomatite herpética (Figura 9), que afeta crianças na faixa etária entre 1 e 3 anos^{19,20}.



Figura 7. Glossite romboide mediana.



Figura 8. Queilite angular.

Após a infecção primária, o vírus atravessa a barreira mucosa, migra através da bainha periaxonal, retrogradamente, até atingir o gânglio trigeminal, onde permanece latente até a reativação. Indivíduos predispostos podem desenvolver quadro de herpes simples recorrente, sobretudo na região dos lábios – herpes labial recorrente (Figura 10). A recorrência com reativação do vírus pode ocorrer em resposta a uma variedade de estímulos fisiológicos, infecciosos, psíquicos ou ambientais (exposição à radiação ultravioleta solar, estados gripais, estresse emocional e resposta ao trauma)^{19,20}, conforme mostrado no Quadro 8.

Quadro clínico

As duas principais manifestações clínicas são a gengivoestomatite herpética primária e as infecções recorrentes^{19,20}.

A gengivoestomatite herpética primária, na maioria dos casos, é uma infecção subclínica ou com pequenas manifestações, usualmente atribuídas à erupção de dentes. Em seu período de estado, a criança apresenta vesículas orais pequenas e dolorosas, localizadas na mucosa bucal,



Figura 9. Gengivoestomatite herpética primária.



Figura 10. Herpes labial recidivante infectado.

Quadro 8. Fatores desencadeantes de herpes recor	rente
Gripe comum	
Febre	
Estresse ernocional	
Trauma	
Exposição ao sol (raios ultravioleta)	
Cansaço	
Menstruação	
Manipulação dentária	
Fratura orofacial	
Radio ou quimioterapia para câncer oral	
Cirurgia orofacial	

gengival e da língua (Figura 9). As vesículas rapidamente se rompem, tornando-se úlceras que podem coalescer, formando lesões maiores. Em geral, o quadro perdura por 12 dias, causando dificuldades para a alimentação e a ingestão de líquidos e provocando hipersialorreia. Lesões extraorais ao redor da boca são encontradas em dois terços das crianças afetadas. A maioria delas apresenta febre (> 38°C) e enfartamento ganglionar cervical^{19,20}.

Histopatologia

A vesícula herpética é uma bolha intraepitelial. As células mostram degeneração "em balão", enquanto outras contêm inclusões intranucleares conhecidas como corpos de Lipschutz. O tecido conjuntivo subjacente usualmente está infiltrado por células inflamatórias^{19,20}.

Diagnóstico

Em geral, o quadro clínico costuma ser suficiente para o diagnóstico em cerca de 80% das crianças com gengivoestomatite herpética primária^{19,20}. Nos casos mais complexos, o exame citológico de esfregaço ainda é uma técnica confiável para o diagnóstico do herpes simples ativo. Além disso, encontram-se também células gigantes multinucleadas de Tzanck.

À parte os estudos de imunofluorescência, em que se nota a presença de IgG nos espaços intraepiteliais em 100% dos pacientes, C3 (50%) e IgA (30%), ou a pesquisa de anticorpos circulantes IgM em níveis correlacionados ao grau de atividade da doença, positiva em 80 a 90% dos pacientes, a cultura para isolamento do vírus continua sendo o método de diagnóstico definitivo para a doença 19,20.

Tratamento

É sintomático, com analgésicos e hidratação da criança. Em caso de infecção bacteriana secundária, utilizase antibiótico. O uso de aciclovir pomada a 5%, nos casos de herpes recorrente labial, pode ser útil no início do quadro, na fase de hiperestesia. Aciclovir sistêmico deve ser usado em casos graves, para crianças, na dose de 15 mg/kg, e cinco vezes ao dia, até um máximo de 200 mg; em adultos, na dose de 200 mg, cinco vezes ao dia, e 400 mg, cinco vezes ao dia para imunossuprimidos. Comparado com placebo, o uso do antiviral diminui a duração das lesões orais e da febre e a dificuldade de alimentação e hidratação²¹.

Pênfigo

O termo pênfigo é oriundo do grego pemphix, que significa bolha ou vesícula, e é utilizado para denominar um grupo de doenças mucocutâneas de natureza autoimune, caracterizadas pela erupção de vesículas epiteliais que acometem a pele e as mucosas^{22,23}.

Os pênfigos afetam 0,1-0,5: 100 mil pacientes por ano²²⁻²⁵ e, além da pele e da mucosa oral, também acometem as mucosas nasais, conjuntivais, genitais, esofágicas, da faringe e da laringe, sendo encontrados em pacientes de meia-idade ou idosos.

Na patogênese dos pênfigos, encontra-se dano aos desmossomos causado por anticorpos contra moléculas de adesão celular denominadas de desmogleínas (Dsg)^{26,27}, principalmente a desmogleína 1 (Dsg1) e a desmogleína 3 (Dsg3), uma glicoproteína transmem-

Quadro 9. Pontos-chave das lesões vesicobolhosas da mucosa oral

O diagnóstico da gengivoestomatite herpética primária é eminentemente clínico.

Aciclovir pomada ou creme é útil no início do quadro de herpes orofacial recorrente.

Uso de antiviral por via sistêmica é preconizado em quadros graves e/ ou pacientes imunodeprimidos.

O exame-gol para diagnóstico é a cultura para o vírus.

brana que compõe os desmossomos das células epiteliais da epiderme e da mucosa. Segue-se uma perda de adesividade intercelular, com consequente separação entre as células epiteliais (acantólise) e resultante formação de bolhas intra-epiteliais. Os anticorpos que provocam a ruptura intraepitelial são predominantemente da classe IgG, porém o sistema do complemento também atua na patogênese da doença^{26,27}.

Os pênfigos são divididos em pênfigo vulgar, vegetante, foliáceo, induzido por drogas, paraneoplásico e por IgA. Lesões orais ocorrem principalmente nos pênfigos vulgar e vegetante. As vesículas no pênfigo são intraepiteliais (suprabasal). As principais características de cada um deles podem ser vistas no Quadro 10.

Pênfigo vulgar (PV)

É a forma mais comum de pênfigo e, com frequência, atinge a mucosa oral^{22,23}. Antes do advento da corticoterapia, o PV apresentava uma evolução quase sempre fatal, por desidratação ou septicemia. O principal antígeno no PV é a Dsg3^{26,27}, mas 50% dos pacientes também possuem autoanticorpos contra Dsg1. A proporção de anticorpos contra Dsg1 e Dsg3 parece estar relacionada à gravidade da doença^{26,27}; aqueles apenas com anticorpos anti-Dsg3 apresentam predominantemente lesões orais^{26,27}.

Quadro clínico

Acomete principalmente indivíduos na faixa etária de 40 a 50 anos. É frequente em povos do mediterrâneo, sul da Ásia e judeus, com um importante envolvimento genético, embora raros casos familiares tenham sido re-

latados. A distribuição por sexo é semelhante, com ligeira predominância feminina²²⁻²⁵.

Em mais da metade dos pacientes, encontram-se lesões bucais (Figuras 11 e 12) e genitais que com frequência precedem o aparecimento das lesões cutâneas. As lesões orais são vesículas que ulceram, dolorosas, podendo levar a gengivite descamativa. O sinal de Nikolsky é positivo, mas pode estar associado a outras doenças autoimunes. A vesícula está presente por pouco tempo. A lesão, então, apresenta-se como uma área erosiva, irregular e



■ Figura 11. Pénfigo vulgar: apresentando lesões bolhosas e exulceradas em língua.



Figura 12. Pénfigo vulgar: apresentando lesões exulceradas em mucosa jugal.

Variante	Localização dos anticorpos	Principals antígenos	Classe de anticorpos	Lesão oral
Pênfigo vulgar localizado em mucosa	Desmossomos	Dsg3	IgG	Comum
Pênfigo vulgar mucocutâneo	Desmossomos	Dsg3 e Dsg1	IgG	Comum
Pênfigo foliáceo	Desmossomos	Dsg1	IgG	Rara
Pênfigo induzido por drogas	Desmossomos	Dsg3	IgG	Comum
Pênfigo por IgA	Desmossomos	Dsg3 Desmocolinas 1 e 2	IgA	Rara
Pênfigo paraneoplásico	Desmossomos e hemidesmossomos	Desmoplaquinas 1 e 2 BP 230 Periplaquina	IgG ou IgA	Comum

Bolha	Penfigos Penfigo vulgar Penfigo vegetante Penfigo herpetiforme Penfigo foliáceo Penfigo endêmico (fogo selvagem) Penfigo eritematoso Penfigo induzido por drogas Penfigo por IgA Penfigo paraneoplásico		
ntraepitelial			
Subepitelial	Penfigoides Penfigoide bolhoso Penfigoide gestacional Líquen plano penfigoide Penfigoide de membrana mucosa Penfigoide antiplectina Penfigoide anti-p105, anti-p200 e anti-p450 Epidermólise bolhosa adquirida Dermatite herpetiforme de Duhring Doença linear por IgA		

friável, e pode ser descolada com um mínimo de pressão ou trauma. Os locais mais acometidos são o palato, a mucosa bucal e a língua²²⁻²⁵.

Diagnóstico

E crucial estabelecer-se de modo claro, e o mais precocemente possível, o diagnóstico de PV, a fim de que se introduza com agilidade a terapêutica adequada. O diagnóstico inicialmente é baseado na história e nos achados clínicos. A confirmação deve ser feita pelo exame histopatológico e pela imunofluorescência direta (IFD), que revela o depósito de anticorpos IgG-1 e IgG-4 contra os antígenos epiteliais na superfície dos queratinócitos em meio dos espaços intercelulares. O fator 3 do complemento (C3) também pode ser visto na mesma localização. Os títulos de anticorpos na imunofluorescência indireta (IFI) se relacionam diretamente com a gravidade da doença, sendo importantes durante a fase de tratamento do pênfigo²²⁻²⁵. Em levantamento realizado no Ambulatório de Estomatologia da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do HCFMUSP, a especificidade desse teste é de 100%, enquanto a sensibilidade gira em torno de 83%.

Tratamento

A imunossupressão sistêmica é a terapêutica de escolha. Corticosteroides são a droga preferida. Utiliza-se prednisona na dose de 80 a 100 mg/dia, por via oral, associada ou não a outras drogas com ação inibidora do processo inflamatório, como a dapsona (100 mg/dia)²⁸. Alguns autores preferem o uso de corticosteroides por via intravenosa ou a drogas com menores taxas de efeitos colaterais, como o deflazacort²⁸.

Em casos refratários, ou em que haja absoluta intolerância ao uso de glicocorticoides, azatioprina, cloram-

Quadro	12. Pontos-chave de pênfigo
	gnóstico do pênfigo vulgar, biópsia com imunofluorescência ndamental
A imunofl clínico do	uorescência indireta é importante no acompanhamento paciente
A terapêu	tica inicial se faz com prednisona na dose 80 a 100 mg/dia
Cerca de	metade dos casos tem remissão completa em 5 anos

bucil ou ciclofosfamida podem ser efetivos. Outras drogas também têm sido descritas, com resultados variáveis, como micofenolato de mofetila ou tacrolimo.

A plasmaférese, por vezes associada a ciclosporina, também tem sido relatada como benéfica nos quadros mais rebeldes ao tratamento.

Penfigoide de membranas mucosas (PMM)

Há mais de 50 anos os penfigoides foram reconhecidos com fenótipo clínico distinto de outras doenças bolhosas, por apresentarem deposição linear de imunoglobulinas, complemento, ou ambos, ao longo da zona epitelial da membrana basal (MB), formando bolhas subepiteliais²⁹⁻³¹. Incluíam-se nesse grupo o penfigoide bolhoso (PB) e o penfigoide (herpes) gestacional, além do penfigoide cicatricial (PC), que acomete sobretudo as membranas mucosas, mais frequentemente oral e ocular²⁹⁻³¹.

Uma grande variedade de outras doenças vesicobolhosas subepiteliais foi subsequentemente reconhecida. Na atualidade, a entidade clínica conhecida anteriormente pelo termo penfigoide passou a incluir penfigoide cicatricial (agora renomeado penfigoide de membranas mucosas), penfigoide bolhoso, penfigoide gestacional (PG), penfigoide anti-p200, anti-p105 e anti-p450, líquen plano penfigoide, dermatite herpetiforme, epidermólise bolhosa adquirida (EBA), lúpus eritematoso sistêmico bolhoso e pênfigo paraneoplásico²⁹⁻³¹.

Etiopatogenia

O penfigoide de membranas mucosas é predominantemente uma doença do sexo feminino, com idade variando entre 50 e 60 anos. Crianças são raramente afetadas. Não há predileção racial ou geográfica do PMM, mas pode haver fatores imunogenéticos envolvidos e associação com HLA-DQB1*0301. A doença tem características de autoimunidade já que produzidos autoanticorpos contra a lâmina lúcida e, ocasionalmente, a lâmina densa da região da membrana basal. O resultado final é a separação da lâmina lúcida entre a lâmina basal e o epitélio sobrejacente, levando à formação de bolhas subepidérmicas²⁹⁻³¹.

Quadro clínico

O aspecto clínico do PMM não se restringe a um quadro isolado, mas inclui pacientes com lesões orais exclusivamente, e outros com o envolvimento da pele e de ou-

tras membranas mucosas, além de, eventualmente, outros sistemas. As mucosas oral (85%) e conjuntival (64%) são as áreas mais acometidas; outras áreas são as mucosas nasal e laríngea32, esofágica e retal. A lesão oral inicial é uma bolha de tamanho variável, podendo ser clara ou hemorrágica, com mucosa eritematosa ao redor. Com a ruptura da bolha, pode-se encontrar uma membrana mucosa cobrindo o local ou uma área erosiva e eritematosa que desaparece lentamente. Pode causar gengivite descamativa. As lesões orais podem ser relativamente assintomáticas, embora pareçam dolorosas29-32.

Na gengiva, edema e eritema difuso podem ser encontrados. A mucosa gengival é extremamente friável e hemorrágica (Figura 13). Pode haver apenas acometimento bucal. As manifestações oculares costumam ser frequentes e são importantes, já que podem levar à cegueira. O envolvimento cutâneo não é comum, ocorre em cerca de 25% dos pacientes, e limita-se à parte superior do tronco, face e extremidades²⁹⁻³¹.

Diagnóstico

O diagnóstico diferencial do PMM se faz com pênfigo vulgar, outros subtipos de penfigoides e outras doenças bolhosas autoimunes. Portanto, a terapêutica adequada só pode ser introduzida mediante um diagnóstico acurado, e este é baseado em anamnese cuidadosa, no exame físico e na biópsia para estudo histológico e de IFD, além da IFI na pesquisa de anticorpos circulantes29-31.

Histopatologia

O exame histológico de rotina mostrará uma clivagem sub-basilar, juncional ao nível da membrana basal e infiltrado inflamatório na lâmina própria. A área mais apropriada para a biópsia não é a de erosão, a qual mostrará apenas a perda de epitélio, mas sim a região perilesional ou a própria vesícula. A IFD é de grande ajuda no diagnóstico amplo de penfigoide ao demonstrar depósito linear de IgG e C3 na membrana basal ao longo da junção dermo-epidérmica29-31.



Figura 13. Penfigoide de membranas mucosas apresentando lesões em gengivas.

Tratamento

O tratamento deve ser individualizado. O comprometimento restrito da mucosa oral parece ter evolução mais benigna quando comparado a casos em que há comprometimento de outras mucosas e pele. Dessa forma, pode ser manejado com medicações tópicas (corticosteroides, ciclosporina ou tetraciclina) e higienização rigorosa. Nas lesões nasais, palatais e faríngeas, os corticosteroides em forma de spray, como o dipropionato de beclometasona ou a budesonida, podem ser eficientes29-32.

Pacientes com lesões orais extensas ou múltiplas, comprometimento de outras mucosas (principalmente ocular) ou recidivas frequentes têm indicação de tratamento sistêmico. Vários medicamentos sistêmicos têm sido propostos para controle dos penfigoides, entre os quais se destacam: prednisona, azatioprina, ciclofosfamida, tetraciclina, dapsona e imunoglobulinas. Pode-se iniciar a terapia com 20 a 60 mg diários de prednisona, reduzindo-se a dose de acordo com a evolução clínica (até desaparecerem as lesões)29-32.

Eritema multiforme

O eritema multiforme (EM) caracteriza-se por ser uma desordem inflamatória aguda, que afeta a pele e as membranas mucosas. A doença apresenta um espectro variável de apresentações clínicas sob o mesmo diagnóstico, a saber33:

A.EM minor: doença mucocutânea reativa, com sintomatologia leve, autolimitada, acompanhada de lesões exantematosas e mínimo envolvimento oral.

B. EM major: quadro semelhante ao anterior, com sintomatologia mais acentuada e maior acometimento oral.

C.Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrose epidérmica tóxica (NET): quadros progressivos e graves, fulminantes, com extenso acometimento mucocutâneo.

Patogênese

O eritema multiforme parece ser resultado de reação imune mediada por células diante da presença de um agente desencadeante. Esses antígenos primariamente são microbianos (vírus) ou drogas34. Nos casos em que o vírus tem papel importante, fragmentos do DNA viral na mucosa precipitam o aparecimento do quadro. Os linfócitos T envolvidos na resposta imunológica são do tipo CD4+.

Etiologia

Existe uma série de fatores desencadeantes que levam à reação imunológica, resultando na formação de vesículas intra e subepiteliais. Pode haver predisposição genética à doença. Numerosos agentes, particularmente os vírus e especialmente o HSV, têm sido correlacionados com a eclosão do EM. Bactérias como Mycoplasma pneumoniae, pneumococos e Staphyfilococcus aureus são citadas por diversos autores como capazes de desencadear EM33. Aditivos alimentares; agentes químicos como benzoatos; nitrobenzeno; perfumes; e drogas como cefalosporinas, sulfonamidas, aminopenicilinas, quinolonas e barbituratos também são citados na literatura médica como potenciais drogas desencadeantes da doença. A maioria dos autores, no entanto, concorda que parece haver associação entre o agente etiológico e a gravidade da doença. Assim, vírus, principalmente HSV, parecem ser os principais desencadeantes de EM minor ou major, enquanto drogas parecem estar mais relacionadas a SSJ e NET^{33,34}.

Histologia

As lesões do EM são caracterizadas por um infiltrado liquenoide na membrana basal (MB) da epiderme ou do epitélio mucoso. Linfócitos T e células mononucleares estão presentes na lâmina própria e se estendem em direção à MB, obscurecendo-a. O epitélio pode apresentar edema e espongiose, havendo necrose celular tanto na MB quanto suprabasal, resultando na formação de bolhas ou vesículas tanto intra quanto subepiteliais^{33,34}.

Quadro clínico e diagnóstico

Em geral, o EM atinge indivíduos adultos jovens, entre 20 e 40 anos de idade, embora 20% dos casos ocorram em crianças. A doença apresenta recorrências em 25% dos casos e pode ser precipitada por infecção herpética precedente em 70% dos casos^{33,34}.

O espectro de gravidade varia de moderado a grave ou potencialmente fatal. Em uma fase prodrômica, o paciente apresenta cefaleia, náusea, tosse, faringite, artralgia e febre alta. A seguir, de forma brusca, originam-se as lesões cutâneas maculopapulares, vesicobolhosas e simétricas. Lesões orais atingem as mucosas bucal, labial, palatina e lingual, são dolorosas e interferem na capacidade de alimentação. As lesões orais ocorrem sem envolvimento cutâneo em 25 a 50% dos pacientes^{33,34}. Tipicamente, o EM apresenta:

- Lesões que progridem rapidamente para máculas, bolhas e úlceras.
- Lábios edemaciados, ulcerados, com áreas de sangramento e crostas.
- Lesões intraorais localizadas tipicamente na mucosa não queratinizada, e mais pronunciadas na região anterior da boca (Figura 14).

O diagnóstico de EM pode ser difícil e deve ser diferenciado de estomatite viral, pênfigo, doenças bolhosas autoimunes subepiteliais (penfigoides e outras). A definição baseia-se sobretudo nos achados clínicos, eventualmente suportados pela biópsia de tecido perilesional.

Tratamento

A cura espontânea do EM pode ser lenta – em torno de 2 a 3 semanas na forma *minor* e mais de 6 semanas na forma *major*. Assim, está indicado o tratamento da doença, mas existem controvérsias a respeito³³. Medidas de suporte e hidratação intravenosa podem ser necessárias. Os fatores precipitantes, quando identificados, devem ser tratados. Nos EM relacionados ao HSV, pode-se usar aciclovir por um período de 5 dias.

O uso de corticosteroides sistêmicos é controverso. A dose e a duração não estão perfeitamente estabelecidas.



■ Figura 14. Eritema multiforme apresentando lesões em lábios e língua.

Quadro 13. Pontos-chave do eritema multiforme

O diagnóstico de eritema multiforme é eminentemente clínico

Deve-se tentar identificar o agente desencadeante da doença

O uso de corticosteroides é controverso

Quando utiliza-se corticosteroide, deve-se escolher a prednisona (30 a 40 mg/dia)

Quando há relação com a ingestão de drogas, deve-se suspendê-las. No Grupo de Estomatologia da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do HCFMUSP, usa-se corticosteroide por período limitado – prednisona em doses de 30 a 40 mg por dia, em adultos.

Lesões aftoides

Estomatite aftoide recorrente

Estomatite aftoide recorrente (EAR) é uma doença comum caracterizada por úlceras pequenas, circulares ou ovaladas, de margens circunscritas, halo eritematoso, fundo amarelado ou acinzentado e recorrentes, de aparecimento inicial na infância ou na adolescência 35,36. Sua incidência varia de 5 a 60% da população, dependendo do grupo estudado. No período de dezembro de 2004 a dezembro de 2005, entre os 267 pacientes atendidos no Ambulatório de Estomatologia da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do HCFMUSP, a incidência da doença foi de 28,3% dos casos.

Etiopatogênese

Há predisposição genética da doença, como mostram a frequência aumentada de certos tipos de antígenos de histocompatibilidade (HLA) e uma história familiar positiva em alguns pacientes de EAR. Deficiência de ferro sérico é encontrada em 20% dos pacientes e o estresse emocional é característica de alguns pacientes. Entre os fatores predisponentes à EAR também estão o trauma local em indivíduos suscetíveis^{35,36}.

Muitos outros fatores também têm sido implicados, sem comprovação cabal. Entre eles, podem ser citados: infecções virais (HSV, Epstein-Barr – EBV), bacterianas (Streptococcus sanguis ou mitis), déficits nutricionais (vitamina B12, ácido fólico), alterações hormonais e alergia a alimentos (chocolate, glúten). Estudos demonstram pH bucal mais baixo nos pacientes acometidos em relação à população em geral, mas, apesar disso, a etiologia da doença permanece incerta36.

Na EAR, microscopicamente, células mononucleares infiltram o epitélio com desenvolvimento de edema. Esse estágio pré-ulcerativo é seguido por aumento de dor e desenvolvimento de edema papular localizado, acompanhado de halo eritematoso reativo, que representa vasculite localizada com denso infiltrado mononuclear.

A imunopatogênese provavelmente envolve mecanismo de resposta imune mediada por células, com, geração de células T e fator de necrose tumoral alfa (TNFalfa) por macrófagos e mastócitos. A citocina do TNF-alfa, um importante mediador inflamatório, desencadeia o processo inflamatório por seu efeito sobre a adesão das células endoteliais e a quimiotaxia de neutrófilos. TNFalfa também tem um importante papel em atividades de regulação imune, incluindo a expressão de antígenos de histocompatibilidade classes I e II. Aumento na expressão desses antígenos foi detectado nas células epiteliais basais nos estágios pré-ulcerativos e ulcerativos das lesões de EAR. Esses antígenos provavelmente desempenham papel no dano tecidual, fazendo com que as células basais sejam alvo do ataque de linfócitos T CD8+ na fase ulcerativa36,37.

Quadro clínico

EAR, em geral, apresenta-se de três maneiras: como aftas menores (Figura 15), maiores (Figura 16) e herpetiformes. Acredita-se que sejam formas diferentes da mesma doença35-37.

As úlceras aftoides menores, também conhecidas como doença de Mikulicz, ocorrem em indivíduos de 10 a 40 anos. As lesões são múltiplas (normalmente duas ou três lesões), dolorosas, ovais e arredondadas, com 2 a 4 mm de diâmetro, estão localizadas em áreas não queratinizadas do epitélio e regridem após 7 a 10 dias. A recorrência é variável.

As úlceras aftoides maiores são menos frequentes, porém mais graves, múltiplas (normalmente uma a seis lesões), durando de 6 semanas até alguns meses. Também é conhecida como doença de Sutton. As úlceras são usualmente maiores que 1 cm, podendo acometer qualquer área da mucosa oral, língua e palato. As úlceras herpetiformes são pequenas, dolorosas e múltiplas (duas a 200), diferentes das lesões por HSV por não ter o vírus e pela ausência do estágio vesicular, duram de 1 a 2 semanas, e são as mais raras35-37.

Diagnóstico

O diagnóstico da EAR é clínico, baseado na história e nos achados de exame físico. Deve-se afastar a hipótese



Figura 15. Afta menor em língua.



Figura 16. Afta maior em lábio inferior. Observam-se nas lesões cicatriciais adjacentes.

de causas sistêmicas para a doença, especialmente quando pacientes adultos desenvolvem o que parece ser uma estomatite aftoide recorrente35-37. É comum solicitar hemograma, dosagens de folato, ferritina sérica e vitamina B12.

Histopatologia

O exame histológico mostra apenas uma lesão ulcerada acompanhada de infiltrado inflamatório inespecífico. Antes do estágio de úlcera, pode-se identificar numerosos linfócitos (principalmente T helper) na camada submucosa. Macrófagos e mastócitos podem ser encontrados na base da úlcera. A IFD é caracteristicamente negativa35-37.

Diagnóstico diferencial

Herpes simples, úlceras traumáticas e lesões vesicobolhosas são algumas das condições diferenciais de EAR. No entanto, na EAR as aftas não possuem fase vesicular, diferentemente do que ocorre com o HSV. As úlceras trau-

	Aspectos clínicos	
Menores (doença de Mikulicz) - eritematosos, até 1 cm de diâmetro, duram de 7 a 10 dias	Localizadas em áreas não queratinizadas do epitélio, bem delimitadas, esbranquiçadas, com halo	
Maiores (doença de Sutton)	Menos frequentes, mais graves, múltiplas, com 1 a 3 cm de diâmetro, duram de 6 semanas a meses Podem deixar cicatrizes após remissão	
Herpetiformes do HSV	Pequenas, múltiplas (2 a 200), dolorosas. Diferenciam-se do herpes pela ausência da fase vesicular e do HSV	

máticas possuem história característica, enquanto as lesões vesicobolhosas, além de quadro clínico diferente, possuem padrão histológico e laboratorial (imunofluorescência) distintos. Mais difícil, no entanto, pode ser o diferencial com doenças como síndrome MAGIC, doença de Behçet, síndrome de Sweet e neutropenia cíclica³⁵⁻³⁷.

Quadro 15. Pontos-chave da estomatite aftoide recorrente O diagnóstico da EAR é eminentemente clínico Deve-se afastar possíveis causas sistêmicas e doenças semelhantes (Behçet) O tratamento é paliativo e não curativo Surtos agudos podem ser tratados com corticosteroides As drogas de escolha são a dapsona e, quando possível, a talidomida

Tratamento físico	Remoção cirúrgica (laser) Cauterização química (nitrato de prata, ácido tricloroacético) Barreiras físicas (adesivo de cianoacrilato)
Antimicrobianos	Bochechos com clorexidina Bochechos com triclosan Tetraciclina, suspensão oral
Corticosteroides tópicos	Triancinolona (orabase) Flucinonida (creme) Bochechos com valerato de betametasona Beclometasona spray
Analgésicos tópicos	Benzidamida (spray ou bochechos)
Imunossupressão sistêmica	Prednisona/prednisolona Azatioprina Levamisole Colchicina Talidomida Pentoxifilina Dapsona

Tratamento

Poucos agentes provaram, em estudos controlados e randomizados, ser efetivos no tratamento da EAR. No entanto, segundo consenso realizado em 2003³⁷, é necessário fornecer aos pacientes uma terapia que diminua a gravidade dos sintomas, a frequência dos surtos e o dano tecidual.

Em linhas gerais, o tratamento se baseia no uso de anti-inflamatórios, imunossupressores, antibióticos se necessário, ingestão de iogurte e lactobacilos, e controle emocional com psicoterapia ou medicação caso o componente psicogênico desempenhe um papel importante.

Entre as drogas de uso tópico, o corticosteroide com orabase (betametasona e triancinolona) pode diminuir a duração da crise, minorar o processo inflamatório local e facilitar a cicatrização. O uso sistêmico de corticosteroides, em casos graves (prednisona, 20 a 40 mg/dia, por 7 a 10 dias), deve ser controlado, por conta dos inúmeros efeitos colaterais quando de uso prolongado³⁵⁻³⁷.

Para a prevenção das crises, a melhor droga é a talidomida (50 a 100 mg/dia), por sua ação anti-TNF-alfa, mas seus efeitos colaterais e teratogênicos limitam seu uso. Uma ótima opção é a dapsona (100 a 200 mg/dia), sendo a droga de escolha no Ambulatório de Estomatologia da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do HCFMUSP³⁵.

Tumores malignos da cavidade oral

O estudo dos tumores malignos que afetam a cavidade bucal é importante para o clínico geral, tendo em vista que o melhor tratamento para essas lesões ainda é a prevenção e o diagnóstico precoce.

A expressão "câncer de orofaringe" refere-se a tumores localizados na cavidade oral (lábios, mucosa bucal, língua, assoalho da boca, palato, gengiva) e na orofaringe (valécula, epiglote, paredes lateral e posterior da orofaringe)^{38,39}. Esse tipo de neoplasia responde por 40% dos tumores malignos de cabeça e pescoço e em 90% dos casos é do tipo carcinoma espinocelular (CEC)³⁸⁻⁴⁰.

Carcinoma espinocelular (CEC)

Epidemiologia

O CEC de mucosa oral é o câncer mais frequente de cabeça e pescoço (95%) e o sexto colocado entre todos os cânceres, respondendo por 2 a 6% do total geral de casos de câncer, com mais de 500 mil novos casos por ano em todo o mundo³⁹. Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer, a neoplasia maligna da boca é uma das mais incidentes entre homens brasileiros, com taxas variando de 15,8 casos por 100 mil habitantes na cidade de Porto Alegre (RS) a 7,4 por 100 mil habitantes em Fortaleza (CE)⁴⁰.

Etiopatogenia

O aparecimento de câncer bucal está relacionado à exposição a fatores cancerígenos, principalmente os ambientais, como o hábito do tabagismo, o etilismo e a exposição à radiação solar ultravioleta. Esta exposição, se

prolongada, promove uma interação com o DNA celular, causando-lhe danos permanentes, que em uma fase inicial são reversíveis. Atualmente, sabe-se que os proto-oncogenes e os genes de supressão tumoral (genes "Rb" e "p53") exercem função importante no processo pelo qual são ultrapassados os mecanismos que regulam a replicação celular, assim como sua organização espacial, estabelecendo-se o fenótipo maligno³⁸⁻⁴⁰.

Outros fatores de risco associados ao desenvolvimento do câncer de orofaringe são as infecções virais, principalmente as causadas pelos vírus do papiloma humano (HPV) e do EBV, os fatores dietéticos (alimentação rica em nitritos e gorduras poli-insaturadas) e a suscetibilidade genética³⁸⁻⁴⁰.

Manifestações clínicas

Na maioria dos casos, o câncer oral é precedido de alterações da mucosa, de características pré-malignas – leucoplasias e eritroplasias –, conforme já relatamos anteriormente.

Algumas áreas da cavidade oral e faringe estão sujeitas a maior risco de desenvolvimento de lesões carcinomatosas. A maioria dos casos ocorre nos lábios, na língua ou no assoalho da boca (Figura 17).

A apresentação clínica das neoplasias malignas da cavidade bucal é extremamente variável. A mucosa pode se apresentar com coloração esbraquiçada ou avermelhada. O câncer pode ser exo ou endofítico, com ou sem ulcerações e formações papilares. Um dos principais sinais de tumoração maligna que deve alertar o examinador é a presença de úlcera crônica, não relacionada a trauma local e que não cicatriza em 2 ou 3 semanas³⁸⁻⁴⁰.

Inicialmente, as lesões podem ser indolores. Nos estágios avançados, pode haver hemorragia, odinofagia, disfagia, trismo e amolecimento dos dentes, dependendo da localização da lesão. Linfonodomegalia pode estar presente em cerca de 30% dos casos.

Ao exame físico, na oroscopia deve-se atentar para o tamanho, a localização e a extensão da neoplasia para outras regiões. A palpação da lesão, bimanual, quando possível, traz informações da sua espessura, infiltração em



Figura 17. Carcinoma espinocelular em assoalho da boca.

tecidos profundos e limitação de mobilidade. A palpação cervical deve ser realizada à procura de massas e linfonodos aumentados, os quais devem ser descritos em termos de localização, tamanho, consistência, coalescência e se estão aderidos a planos profundos.

Exames complementares

Alguns exames endoscópicos são usados para estadiamento, como nasofibrolaringoscopia e endoscopia digestiva alta para avaliação de segundo primário concomitante. Utiliza-se radiografia simples de tórax para avaliação de metástases à distância. A radiografia panorâmica de mandíbula é útil para avaliar o acometimento das arcadas dentárias, ossos maxilares e mandíbula. A tomografia computadorizada permite avaliar os limites e a extensão do tumor e é útil para avaliar a região cervical na pesquisa de linfonodos com sinais tomográficos de malignidade. O exame histopatológico da biópsia da lesão é fundamental para a confirmação do diagnóstico e a programação terapêutica.

Conduta

As modalidades de tratamento são cirurgia e radioterapia (associada ou não à quimioterapia). Para tumores iniciais (estadiamentos T1 e T2), a cirurgia e a radioterapia isoladas apresentam resultados semelhantes; porém, na Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do HCFMUSP, o tratamento cirúrgico é mandatório e a radioterapia só é indicada caso o paciente não tenha condições clínicas. Para casos mais avançados (T3 e T4), opta-se por tratamento cirúrgico associado ou não à radioterapia, exceto para lesões irressecáveis³⁸⁻⁴⁰.

Radioterapia pós-operatória é sempre indicada caso o resultado do exame anatomopatológico da parafina tenha mostrado margens de ressecção comprometidas, extravasamento extracapsular do linfonodo ou invasão linfática, perineural ou perivascular.

Carcinoma verrucoso

Variante do carcinoma espinocelular, é muito bem diferenciado, agressivo localmente, mas em geral limita-se à membrana basal e não causa metástases.

Epidemiologia

São mais frequentes em fumantes do sexo masculino na quinta década de vida.

Etiologia

Os mesmos fatores descritos para o CEC estão envolvidos na etiopatogênese do carcinoma verrucoso.

Apresentação clínica

Lesão de aspecto verrucoso, de superfície áspera e irregular, com bordas elevadas e inflamação adjacente (Figura 18). Deve-se atentar para a possibilidade de coexistir um carcinoma mais invasivo na mesma lesão, que pode gerar metástases e piorar o prognóstico.

Conduta

O tratamento é exclusivamente cirúrgico. Não responde à radioterapia. A ressecção é feita 1 cm além do tumor e a margem necessita de avaliação intraoperatória (congelação) e pós-operatória (parafina). Caso a margem cirúrgica esteja comprometida, deve-se proceder a ampliações até margens livres. O exame anatomopatológico da lesão deve ser realizado em vários cortes à procura de CEC invasivo, que pode coexistir com o carcinoma verrucoso³⁸⁻⁴⁰.

Doenças da faringe

Dentre as doenças da faringe, em razão da amplitude do tema, serão abordadas somente aquelas mais frequentes e presentes no dia a dia do médico generalista.

Faringotonsilites

Faringotonsilites são doenças inflamatórias e infecciosas que envolvem a faringe, tonsilas palatinas (amígdalas) e tonsilas faríngeas (adenoide)⁴¹. Podem ser divididas, de acordo com sua etiologia infecciosa, em virais ou bacterianas.

Faringotonsilites virais

As anginas de origem viral correspondem a 75% dos quadros agudos. Os agentes virais são preponderantes nos 3 primeiros anos de vida e menos frequentes após a puberdade. As infecções causadas pela maioria dos vírus têm curso limitado e melhora espontânea⁴². Dentre os vírus, os adenovírus são provavelmente os patógenos mais frequentes (20%). São agentes possíveis também: rinovírus, coronavírus, herpes simples, influenza, parainfluenza, vírus sincicial respiratório, coxsackie A e EBV, que é responsável pela mononucleose infecciosa (Figura 19)⁴¹.

Quadro clínico

O paciente com faringoamigdalite viral apresenta sintomas de leve intensidade. Os principais são odinofagia e disfagia. Acompanham mialgia e febre baixa, associadas



Figura 18. Carcinoma verrucoso em mucosa jugal.



Figura 19. Mononucleose infecciosa com angina aguda.

a coriza hialina e espirros. O exame físico mostra eritema da mucosa faríngea. As tonsilas podem estar aumentadas, mas frequentemente não há exsudato. Como exceção, há a mononucleose infecciosa (ver a seguir).

Tratamento

Terapias de suporte com medicações analgésicas e antiinflamatórias. Antibióticos são utilizados somente no caso de infecções bacterianas secundárias⁴¹⁻⁴³.

Mononucleose infecciosa

A mononucleose infecciosa é uma doença sistêmica que acomete principalmente adolescentes e adultos jovens. É causada pelo EBV.

Quadro clínico

A transmissão ocorre principalmente pela saliva. A tríade clínica da mononucleose infeciosa é constituída por febre, angina e poliadenopatia. A febre pode ser alta e acompanhada de astenia intensa. A angina pode ser eritematosa, eritematoexsudativa ou pseudomembranosa. Neste último caso, as pseudomembranas recobrem as amígdalas, mas não atingem a úvula. Edema de úvula e de palato são sinais característicos da mononucleose infecciosa. Podem ser encontrados sinais sistêmicos como linfadenomegalia, hepatomegalia (10%) e esplenomegalia (50%), principalmente em crianças com menos de 4 anos de idade^{41,42}.

Diagnóstico

O diagnóstico da doença é realizado pelo quadro clínico associado aos resultados de exames laboratoriais: linfocitose ao hemograma, com linfócitos atípicos (10% ou mais do total). Pode ser realizado teste sorológico de Paul-Bunnel-Davidson (positivo após 10 a 20 dias de doença, com sensibilidade de 90% e especificidade de 98%) ou pesquisa de anticorpos IgM ou IgG contra antígenos do capsídeo viral, que constituem os exames de escolha^{41,42}.

Tratamento

O tratamento é baseado em terapias de suporte como hidratação e analgésicos. Muitas vezes, acontecem infecções bacterianas secundárias que necessitam de antibioticoterapia⁴¹⁻⁴³.

Faringotonsilites bacterianas

Etiologia

O Streptococcus pyogenes (estreptococo beta-hemolítico do grupo A) é responsável por cerca de 15% das faringotonsilites agudas. Outras bactérias como Staphylococcus aureus, Haemophilus sp. e Moraxella catarrhalis são, por vezes, responsáveis por recaídas de infecções estreptocócicas e atuariam produzindo betalactamases, enzimas inativadoras de penicilinas, o que pode dificultar a erradicação dos estreptococos piogênicos durante a terapêutica com betalactâmicos⁴¹⁻⁴³.

Faringotonsilite estreptocócica

A faringite aguda causada pelo estreptococo do grupo A é a causa mais comum de faringites bacterianas em crianças com idade entre 5 e 15 anos. Dados epidemiológicos mundiais demonstram que a prevalência de faringites estreptocócicas atinge índices de 3 a 15% em crianças e adolescentes^{41,42}.

Quadro clínico

A principal sintomatologia da faringoamigdalite aguda engloba dor faríngea, odinofagia e otalgia reflexa. A febre é de intensidade variável e pode ser acompanhada de queda do estado geral. O início é brusco, com febre alta, dor de garganta intensa, adenopatia limitada em cadeia jugulodigástrica, petéquias em palato e ausência de sintomatologia nasal ou laringotraqueal. O exame físico revela hiperemia, aumento de tonsilas e exsudato purulento, além de adenomegalia em cadeia jugulodigástrica, observada em 60% dos casos^{41,42}.

Diagnóstico

O diagnóstico da faringoamigdalite aguda estreptocócica é basicamente clínico. Existem alguns métodos diagnósticos para sua detecção e confirmação, entre os quais o padrão de referência é a confirmação com cultura de material de orofaringe (sensibilidade de 90 a 95%). Os testes de detecção rápida do antígeno (TDRA), usando como métodos ELISA, imunoensaios ópticos (OIA) ou sondas (Probes) de DNA, apresentam especificidade de 95% e sensibilidade de 70 a 95%. Apesar do custo elevado (maior que o exame de cultura), sua vantagem reside no diagnóstico rápido, permitindo o tratamento imediato e reduzindo o risco de disseminação.

Tratamento

É feito com antibióticos, sendo a amoxicilina a droga de primeira escolha. Nos casos resistentes à terapêutica usual, pode-se usar a associação de amoxicilina com clavulanato de potássio. Nos pacientes alérgicos, a utilização de azitromicina é uma boa opção^{41,42}.

Complicações

Eventualmente, a doença pode apresentar complicações que podem ser supurativas ou não supurativas:



Figura 20. Faringite aguda por HSV.

- A. Complicações não supurativas:
- Escarlatina.
- Febre reumática (FR).
- Glomerulonefrite.
- Síndrome do choque tóxico estreptocócico.
- B. Complicações supurativas:
- Abscesso periamigdaliano.
- Abscesso parafaríngeo e retrofaríngeo.

Adenotonsilectomia

No passado, a abordagem usual para doenças envolvendo as tonsilas palatinas e adenoides era a exérese cirúrgica. Atualmente, o número de cirurgias tem diminuído por conta da compreensão do papel dessas estruturas, tanto na imunidade local como na sistêmica, e pelo reconhecimento da etiologia bacteriana envolvida e utilização de terapêutica medicamentosa adequada⁴¹⁻⁴³. O Quadro 17 mostra as principais indicações e contraindicações do tratamento cirúrgico.

Quadro 17. Indicações e contraindicações para adenotonsilectomia*1-43

Indicações para adenotonsilectomia

- 1) Obstrução
- 2) Disfagia e alteração da fala
- 3) Crescimento dentofacial anormal
- 4) Halitose
- 5) Infecção de repetição persistente ao tratamento clínico
- Frequência: sete ou mais episódios em 1 ano; cinco ou mais episódios por ano por 2 anos consecutivos; três ou mais episódios por ano por 3 anos consecutivos
- Cada episódio deve ter pelo menos uma das seguintes características: temperatura oral ≥ 38,3°C, linfoadenomegalia cervical maior que 2 cm, exsudato amigdaliano ou cultura de secreção faríngea positiva para estreptococo beta-hemolítico do grupo A
- Tratamento antibiótico cobrindo estreptococos

(continua)

Quadro 17. Indicações e contraindicações para adenotonsilectomia*1-43 (continuação)

Indicações para adenotonsilectomia

- 6) Abscesso periamigdaliano
- 7) Suspeita de malignidade ou aumento de volume unilateral
- Amigdalite crônica
- 9) Portador crônico de Streptococcus pyogenes

Indicações para adenoidectomia

- 1) Sinusite recorrente/crônica
- 2) Otite média recorrente/crônica
- 3) Outras
- Obstrução respiratória em pacientes com tonsilas palatinas de tamanho nitidamente reduzido
- Suspeita de neoplasia

Contraindicações

- 1) Fenda palatina
- 2) Anemia
- Infecção aguda

Considerações finais

As doenças da cavidade oral e da faringe compreendem uma grande gama de processos patológicos. Aquelas que afetam a mucosa bucal, podem ser divididas em três grandes grupos: as lesões brancas (caracterizadas pela coloração esbranquiçada), as vesicobolhosas (que têm como lesão fundamental a presença de bolha no epitélio mucoso) e as lesões aftoides.

As principais lesões brancas são a candidose oral (pela frequência) e as leucoeritroplasias (pelo potencial de malignização). Entre as doenças bolhosas, as principais são as afecções herpéticas, muito frequentes, e os pênfigos, que requerem diagnóstico e terapêutica precoces.

Os cânceres que acometem a cavidade bucal são dos mais frequentes entre aqueles localizados na região de cabeça e pescoço. Por sua morbidade e mortalidade, bem como pelo potencial de cura quando diagnosticados precoemente, são um tópico que merece especial atenção do médico generalista.

Entre as doenças de maior frequência na prática otorrinolaringológica, principalmente na faixa etária pediátrica, estão as faringotonsilites. Podem ser de etiologia viral ou bacteriana. Usualmente, respondem bem à terapêutica clínica, mas nos casos de recidivas constantes, em especial, podem ser erradicadas por meio de tratamento cirúrgico.

Referências bibliográficas

- Sood S, O'Hara J, Quraishi MS. The significance of oral leukoplakia. Curr Opin in Otolaryngol Head and Neck Surg. 2002;10:80-4.
- Shepman KP, van der Meij EH, Smeel LF, van der Waal I. Prevalence study of oral white lesions with special reference to a definition of oral leukoplakia. Oral Oncol Eur J Cancer. 1996;32B:416-9.
- Alves PM, Gomes DQC, Pereira JV. Prevalência das lesões cancerizáveis na cavidade oral no Município de Campina Grande Paraíba Brasil. Rev Bras Ciênc Saúde. 2004;8(3):247-54.
- van der Waal I, Schepman KP, van der Meij EH. A modified clessification and staging system for oral leukoplakia. Oral Oncol 2000;36:264-6.
- Axell T, Pindborg JJ, Smith CJ, van der Wall I. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an internacional symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21, 1994. Internacional Collaborative Group on Oral White Lesions. J Oral Pathol Med. 1996;25:49-54.
- Lodi G, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Carrasi A. What treatments are effective for treating oral leukoplakia? Evidence-Based Dentistry. 2005;6:15-6.
- Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian J-V, Thongprasom K. Oral lichen planus: clinical features and management. Oral Dis. 2005;11:338-49.
- Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, Update on oral lichen planus: ethiopathogenesis and management. Crit Rev Oral Biol Med. 1998;9:86-122.
- Lodi G, Scully C, Carozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and ethiopathogenesis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005;100:40-51.
- Mokni M, Rybojad M, Puppin D Jr, Catala S, Venezia F, Dijan R, et al. Lichen planus and hepatitis C virus. J Am Acad Dermatol. 1991;24:792.
- Soto Araya M, Rojas Alcayaga G, Esguep A. Association between psychological disorders and the presence of oral lichen planus, burning mouth syndrome and recurrent aphtous stomatitis. Med Oral. 2004;9:1-7.
- Scully C, Eisen D, Carrozzo M. Management of oral lichen planus. Am J Clin Dermatol. 2000;1:287-306.
- Eisen D. The clinical features, malignant potential and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. J Am Acad Dermatol. 2002;46:207-14.
- Lodi G, Scully C, Carozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and ethiopathogenesis. Oral Surg Oral Méd Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005;100:40-51.
- Budzt-Jorgensen E. Etiology, pathogenesis, therapy and prophylaxis of oral yeast infections. Acta Odontol Scand. 1990;48:61-9.
- Soysa NS, Samaranayake LP, Ellepola ANB. Diabetes mellitus as a contributory factor in oral candidosis. Diabet Med. 2006;23(5):455-9.
- Zegarelli DJ. Fungal infections of the oral cavity. Otolaryngol Clin North Am. 1993;26:1069-89.
- Miziara ID, Weber R. Oral candidosis and oral hairy leukoplakia as predictors of HAART failure in Brazilian HIV-infected patients. Oral Dis. 2006;12:402-7.
- Amir J. Clinical aspects and antiviral therapy in primary herpetic gingivostomatitis. Paediatr Drugs. 2001;3(8):593-7.
- Amir J, Harci L, Smetana Z. The natural history of primary herpes simplex type I gingivostomatitis in children. Paediatr Dermatol. 1999;16(4):259-63.
- Faden H. Management of primary herpetic gingivostomatitis in young children. Pediatr Emerg Care. 2006;22(4):268-9.
- 22. Black M, Mignona MD, Scully C. Pemphigus vulgaris. Oral Dis. 2005;11:119-30.
- Miziara ID, Filho JAX, Ribeiro FC, Brandão AL. Acometimento oral no pênfigo vulgar. Rev Bras de Otorrinolaringologia. 2003;69(3):327-31.
- Weinberg MA, Insler MS, Campen RB. Mucocutaneous features of autoimmune blistering diseases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod. 1997;84:517-34.
- Scully C, Paes De Almeida O, Porter SR, Gilkes JJ. Pemphigus vulgaris: the manifestations and long-term management of 55 patients with oral lesions. Br J Dermatol. 1999;140:84-9.
- Harman KE, Gratian MJ, Seed PT, Bhogal BS, Chalacombe SJ, Black MM. Diagnosis of pemphigus by Elisa: a critical evaluation of two ELISAs for the detection of antibodies to the major pemphigus antigens, desmoglein 1 and 3. Clin Exp Dermatol. 2000;25:236-40.
- Harman KE, Seed PT, Gratian MJ, Boghal BS, Calacombe SJ, Black MM. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels. Br J Dermatol. 2001;144:775-80.
- Miziara ID, Costa EG, Miniti A. O uso da dapsona associada a predinisona no tratamento do penfigo vulgar. Rev Bras de Otorrinolaringologia. 1994;60(4):280-6.
- Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ. The First International Consensus on Mucous Membrane Pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. Arch Dermatol. 2002;138:370-9.

- 30. Bagan J, Muzio LL, Scully C. Mucous membrane pemphigoid. Oral Dis. 2005;11:197-
- 31. Verdolini R, Cério R. Autoimmune subepidermal bullous skin diseases: the impact of recent findings for the dermatopathologist. Virchows Arch. 2003;443:184-93.
- 32. Miziara ID, Sperandio F, Bohadana SC, Braga N, Romano FR, Miniti A. Cicatricial pemphigoid: report of five cases. Ear Nose Throat J. 2002;81(7):423-76.
- 33. Farthing P, Bagan J-V, Scully. Erythema multiforme. Oral Dis. 2005;11:261-7.
- 34. Ayangco L, Rogers RS III. Oral manifestations of erythema multiforme. Dermatol Clin. 2003;21:195-205.
- Miziara, ID. Estomatite aftoide recidivante. Rev Bras de ORL. 1995;61(5): 418.
- 36. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Recurrent aphtous stomatitis. Oral Dis. 2006;12:1-21.
- 37. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent
- aphtous stomatitis: a consensus aproach. J Am Dent Assoc. 2003; 134: 200-7. 38. Shafer WG, Hine MK, Levy BM. Tumores benignos e malignos da cavidade bucal. In: Tratado de patologia bucal, 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1987. p.80-212.

- 39. Massano J, Regateiro FS, Januário G. Oral squamous cell carcinoma: review of prognostic and predictive factors. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006; 102:67-76.
- 40. Brasil. Ministério da Saúde Instituto Nacional do Câncer. Falando sobre câncer de boca. Rio de Janeiro: INCA, 2002.
- 41. Miniti A, Bento RF, Butugan O. Doenças da cavidade oral e faringe. In: Otorrinolaringologia clínica e cirúrgica. São Paulo-Atheneu, 1993. p.189-223.
- 42. Capper R, Canter RJ. Is there agreement among general practitioners, paediatricians and otolaryngologists about the management of children with recurrent tonsillitis? Laryngoscope 2002; 112: 6-32.
- 43. Bailey B J. Head and neck surgery otolaryngology. vol 1, 2. ed. Lippincott, 1998. p.521-41.

Domingos Hiroshi Tsuji Rui Imamura Adriana Hachiya

SUMÁRIO

Introdução, 177

Doenças congênitas da laringe, 177

Laringomalacia, 177

Paralisia de pregas vocais, 177

Estenose subglótica, 178

Laringites, 178

Refluxo faringolaríngeo, 179

Lesões inflamatórias benignas e lesões estruturais mínimas

de pregas vocais, 182

Paralisia de prega vocal, 184

Trauma laringeo, 187

Câncer de laringe, 188

Considerações finais, 191

Pontos principais do capítulo, 191

Referências bibliográficas, 192

Introdução

A laringe é um órgão tubular que se situa entre a faringe e a traqueia e tem como função primordial garantir a permeabilidade e a segurança da via respiratória inferior. Por meio de mecanismos neuromusculares complexos, as pregas vocais permanecem abduzidas (abertas) durante a respiração, possibilitando o fluxo aéreo livre. Durante a deglutição e a tosse, as pregas vocais aduzem (fecham), protegendo as vias áreas inferiores contra a aspiração de saliva e alimentos. Além dessas funções vitais, é um órgão altamente adaptado para a fonação, sendo responsável pela produção do que se denomina som fundamental. O som produzido na laringe é resultado da vibração das pregas vocais e é amplificado e modificado pelas cavidades de ressonância (formadas por trato vocal, nariz, seios paranasais e cavidade oral) e articulado na cavidade oral através dos lábios, língua e palato, transformando o som fundamental na voz utilizada para a nossa expressão verbal (fala, grito e canto).

Várias doenças podem acometer esse órgão, afetando as suas funções respiratórias, esfincterianas e fonatórias, resultando em sintomas como dispneia, engasgos e disfonia, além de tosse, dor, sensação de corpo estranho e estridor respiratório.

O objetivo deste capítulo é apresentar as principais doenças que podem acometer a laringe e os aspectos mais relevantes quanto a quadro clínico e abordagens diagnóstica e terapêutica.

Doenças congênitas da laringe

As doenças congênitas da laringe manifestam-se sobretudo em neonatos, causando dispneia e estridor laríngeo. As principais são: laringomalacia, paralisia de pregas vocais e estenose subglótica¹. Diagnóstico diferencial deve ser feito com outras doenças congênitas, como cisto sacular, laringocele e membrana laríngea, ou com doenças adquiridas, como a papilomatose laríngea, comum em nosso meio. Na maioria dos casos, o diagnóstico é realizado com a nasofibrolaringoscopia, que é um exame ambulatorial em que um endoscópio flexível de pequeno calibre é introduzido pela fossa nasal do paciente e, assim, passado até a laringe, possibilitando a avaliação de alterações estruturais e funcionais desse órgão (Figura 1).

Laringomalacia

A laringomalacia é a malformação congênita mais frequente e a principal causa de estridor laríngeo na infância^{2,3}. É causada pela diminuição da sustentação cartilaginosa do arcabouço laríngeo em sua porção supraglótica. Manifesta-se clinicamente com estridor laríngeo de intensidade variável, que se inicia na segunda semana de vida, piora com o choro e melhora em posição supina. A conduta é expectante na maioria dos casos, sendo às vezes necessária intervenção cirúrgica (supraglotoplastia).

Paralisia de pregas vocais

A paralisia de prega vocal é a segunda principal causa de estridor em neonatos e pode ser congênita ou adquirida³. Acredita-se que seja causada por lesão no núcleo ambíguo, no trato supranuclear ou no trajeto do nervo

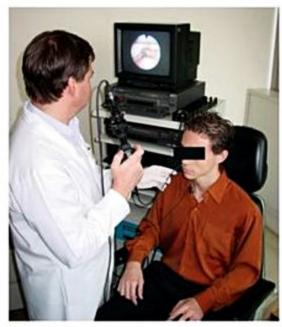


Figura 1. Exame de nasofibrolaringoscopia ambulatorial. O paciente é examinado sentado (ou deitado), podendo-se utilizar anestesia tópica das fossas nasais e da cavidade oral em caso de desconforto. O exame permite realizar uma avaliação estrutural e funcional durante atividades como fonação, respiração e deglutição.

vago. Por isso, é importante a investigação etiológica com tomografia computadorizada ou ressonância magnética do sistema nervoso central e radiografia de tórax. Doenças neurológicas e malformação de Arnold-Chiari são as principais causas congênitas. Pode-se manifestar por choro fraco, aspiração de saliva ou alimentos e dispneia. O tratamento é expectante nos casos com pouca repercussão clínica, mas pode requerer traqueostomia nos casos de dispneia acentuada. A recuperação funcional dessas crianças pode ser surpreendente em muitos casos e, em um primeiro momento, procedimentos cirúrgicos definitivos sobre a laringe devem ser evitados.

Estenose subglótica

A estenose subglótica é um estreitamento da via aérea abaixo das pregas vocais (subglote) e acima da traqueia. Pode ser congênita (15%) ou adquirida (85%)4. Nos casos leves em pacientes assintomáticos, a conduta é expectante. Há melhora dos sintomas com o crescimento e desenvolvimento da via aérea. Casos leves podem ser tratados endoscopicamente com secção da membrana laríngea e dilatação com balão. Nos casos graves, é necessária a realização de traqueostomia. Podem ser necessárias a reconstrução laringotraqueal ou a ressecção cricotraqueal para correção da estenose e possibilitar a decanulação. As doenças congênitas da laringe continuam sendo um desafio para pediatras, otorrinolaringologistas e cirurgiões pediátricos e de cabeça e pescoço. Na abordagem dessas crianças, é importante primeiramente garantir a via aérea e tratar outras doenças associadas, como o refluxo faringolaríngeo, que pioram a condição. O objetivo do tratamento cirúrgico é garantir uma via aérea pérvea, com menor comprometimento da voz e da competência glótica.

Laringites

O termo laringite se refere a qualquer processo inflamatório que envolve a laringe, podendo ser agudo ou crônico, infeccioso ou não infeccioso, localizado ou associado a doença sistêmica. A apresentação clínica do paciente depende da idade, da causa do processo inflamatório, da resposta tecidual do indivíduo e da região da laringe primariamente acometida. Os sintomas mais comuns são: disfonia, odinofonia, disfagia, odinofagia, tosse, dispneia e estridor⁵. Como o câncer de laringe pode se manifestar com os mesmos sintomas, é imprescindível que o médico descarte esse diagnóstico. O diagnóstico é baseado na história e no exame físico, incluindo a laringoscopia com visualização direta da lesão, mas frequentemente são necessários testes como cultura, exames laboratoriais, sorologias, biópsias e exames de imagem.

Didaticamente, divide-se as laringites em agudas e crônicas, dependendo do tempo de evolução da doença. As laringites agudas em geral são autolimitadas, com duração inferior a 2 semanas (Figura 2).

Laringites agudas

As principais causas de laringites agudas são as infecciosas. Outras causas que devem ser pesquisadas são: abuso vocal (fonotrauma), alergia, exposição a agentes irritantes (cigarro, inalantes químicos) e refluxo faringolaríngeo.

Laringite viral

Em geral, a laringite viral é associada a infecções de vias respiratórias superiores. É causada por rhinovírus, adenovírus, picornavírus, vírus parainfluenza 1 e 2 e influenza tipo A6. A maior queixa do paciente é disfonia associada a sintomas de resfriado comum (tosse seca, coriza, febre e mialgia).

A laringotraqueite viral ou crupe viral é uma infecção subaguda da laringe causada sobretudo pelos vírus parainfluenza tipos, 1 e 2 ou influenza tipo A. Caracteriza-se por



Figura 2. Laringoscopia de paciente com laringite aguda. Nota-se inflamação evidente em ambas as pregas vocais. Esse paciente apresentava disfonia, pigarro e desconforto na garganta.

tosse seca (tipo "latido de cachorro"). Ocorre mais nos meses de outono e inverno e acomete crianças de 3 meses a 3 anos de idade. Inicia-se como um resfriado comum com tosse, coriza e rinorreia hialina. Alguns dias depois, há piora da tosse, principalmente à noite. Em razão das pequenas dimensões das vias aéreas superiores, em especial na altura do anel da cricoide em crianças dessa idade, e por meio do edema subglótico, causado pelo processo inflamatório, pode haver estridor inspiratório e dispneia.

A laringite viral é uma doença autolimitada e dura em torno de 3 a 7 dias. O tratamento consiste em umidificação, hidratação, repouso vocal e expectorantes. Em crianças com crupe viral, pode ser introduzido corticosteroide sistêmico e inalação com adrenalina com objetivo de diminuir o edema da mucosa.

Laringite bacteriana

A laringite bacteriana é basicamente causada por Streptococcus beta-hemolítico do grupo A, Staphyloccoccus aureus e Streptococcus pneumoniae. As principais queixas dos pacientes são disfonia, tosse produtiva e febre baixa⁵.

A supraglotite bacteriana ou epiglotite costuma acometer crianças de 2 a 4 anos de idade e é causada sobretudo pelo Haemophilus influenzae tipo B. A vacinação contra essa bactéria, disponível desde 1993, reduziu drasticamente os casos de epiglotite e outras doenças causadas por esse agente etiológico7. A supraglotite (epiglotite) manifesta--se por febre alta, dor de garganta, voz abafada e odinofagia. O diagnóstico é clínico e, nas crianças, as manifestações principais são dispneia e estridor laríngeo, podendo evoluir rapidamente para insuficiência respiratória. Pode--se realizar radiografia cervical em perfil, que mostra o edema da epiglote (sinal do polegar), e exames laboratoriais, que mostram leucocitose. A nasofibroscopia pode ser realizada em adultos, mas em crianças deve ser evitada por conta do risco de obstrução completa da laringe por laringoespasmo ou rolha de secreção. Na conduta desses pacientes, deve-se garantir uma via aérea segura, sendo às vezes necessária intubação orotraqueal. O tratamento consiste em umidificação, hidratação, corticoterapia e uso de antibioticoterapia sistêmica endovenosa (cefuroxima, ceftriaxona, ampicilina/sulbactam). O abscesso de epiglote é uma complicação incomum e ocorre geralmente em adultos. O tratamento é a drenagem cirúrgica.

Laringites crônicas

As infecções crônicas da laringe comumente manifestam-se com rouquidão, dispneia, dor e eventual perda de peso em pacientes com história de tabagismo e alcoolismo. Em razão da sintomatologia semelhante e por afetarem o mesmo grupo de risco, o diagnóstico de câncer laríngeo deve ser sempre descartado. Alguns quadros de laringite crônica podem simular um câncer, sendo descritos na literatura casos de laringectomias radicais em lesões cujo exame anatomopatológico final revelou serem benignas⁵. Dessa maneira, a biópsia constitui elemento essencial para o diagnóstico correto. Também é importante enviar o material para pesquisa e cultura de fungos e de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR). Além das causas infecciosas, deve-se sempre estar atento a doenças inflamatórias sistêmicas que cursam com lesões laríngeas.

Laringite crônica infecciosa

A laringite crônica infecciosa pode ser de origem fúngica ou bacteriana. Pode acometer tanto indivíduos imunocompetentes como imunodeprimidos, sendo mais comum neste grupo. O acometimento isolado da laringe é raro. A causa mais comum é a laringite por tuberculose⁸. O principal sintoma é rouquidão. As maiores causas de laringite crônica de causa infecciosa estão descritas no Quadro 1.

Laringite crônica associada a doenças sistêmicas inflamatórias

Algumas doenças sistêmicas inflamatórias cursam com lesão laríngea. O conhecimento da fisiopatologia da doença e da possibilidade de comprometimento laríngeo é importante para o diagnóstico e o tratamento desses pacientes.

Entre as doenças granulomatosas sistêmicas, pode-se citar a granulomatose de Wegener e a sarcoidose. O Quadro 2 mostra as principais doenças sistêmicas que cursam com lesões laríngeas.

Em resumo, os processos inflamatórios da laringe, as laringites, são em geral infecciosos, autolimitados e costumam se manifestar apenas com rouquidão. Na maioria dos casos, o curso é benigno e o tratamento consiste em hidratação e umidificação das vias aéreas. Pode haver obstrução da via aérea, sobretudo em crianças, sendo necessária a adoção de medidas para garantir uma via aérea pérvea. A incidência de infecções oportunistas na laringe, entre elas a tuberculose e a candidíase, tem se tornado mais frequente por conta da imunossupressão causada pelo vírus HIV. O diagnóstico diferencial deve ser realizado com as infecções fúngicas e bacterianas mais comuns no Brasil e com processos neoplásicos, sendo a biópsia precoce importante para estabelecer o diagnóstico correto.

Refluxo faringolaríngeo

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é um dos diagnósticos mais comuns na prática médica e considerada endêmica na população. Nas últimas duas décadas, atenção especial vem sendo atribuída à gama de manifestações extraesofágicas ou atípicas da doença, causadas pelo chamado refluxo extraesofágico, supraesofágico ou faringolaríngeo (RFL), como é denominado na literatura otorrinolaringológica¹⁰.

O RFL vem sendo implicado na patogênese de uma série de distúrbios otorrinolaringológicos, incluindo laringite crônica, nódulos vocais, laringoespasmo, movimento paradoxal de pregas vocais, úlceras e granulomas de pregas vocais, globus faríngeo, halitose, erosões dentárias, entre outros. Também pode ser considerado um cofator em casos de estenoses subglóticas e laringotraqueais e carcinomas faringolaríngeos. A prevalência de distúrbios relacionados ao RFL na prática otorrinolaringológica é estimada em 4 a 10%, e a prevalência em pacientes com alterações vocais e desordens laríngeas atinge 50 a 78%¹⁰.

	Agente	Achados na	Manifestação clínica	Diagnóstico	Tratamento
	etiológico	laringoscopia mais comuns			
Histoplasmose	Histoplasma capsulatum	Granulomas nodulares superficiais e úlceras Acometimento principalmente da supraglote	Manifestações sistémicas (perda de peso, febre baixa e fadiga) são comuns Raramente, o acometimento é apenas laringeo Dor, rouquidão	Sorologia Isolamento do organismo (coloração Giemsa) Teste cutâneo de histoplamina	Anfotericina
Blastomicose	Blastomyces dermatidis	Lesões pequenas eritematosas que podem progredir para ulcerações e abscessos	Tosse, rouquidão, emagrecimento e hemoptise	Exame histopatológico	Cetoconazol Fluconazol Anfotericina
Tuberculose	Mycobacterium turberculosis	Edema e hiperemia do terço posterior da laringe, lesões exofíticas e leucoplásicas	Rouquidão, odinofagia, dispneia Sintomas sistêmicos (febre, sudorese notuma e perda de peso) são comuns	Teste Mantoux Cultura (meio LowesteinJensen) Radiografia de tórax Escarro Exame histopatológico	Esquema tríplice por pelo menos 6 meses
Leishmaniose	Leishmania braziliensis	Lesões granulomatosas principalmente em supraglote, mas pode acometer glote e subglote	Disfonia, tosse, disfagia e dispneia. Porta de entrada cutânea cicatrizada (úlcera de Bauru)	História de lesão cutânea e nasal Montenegro Exame histopatológico/ imuno-histoquímico Sorologia (imunofluorescência indireta)	Antimoniais pentavalentes (glucantime*) Anfotericina B
Sifilis	Treponema pallidum	Pápulas eritematosas, edema e úlceras	Acometimento mais comum na fase secundária	Sorologia para sífilis Identificação do treponema na microscopia em campo escuro	Penicilina benzatina
Mal de Hansen	Mycobacterium leprae	Epiglote é mais acometida e mostra lesões nodulares ou ulcerações	Acometimento nasal é comum Disfonia, disfagia, estridor e dispneia	Difícil isolamento do agente Intradermorreação de Mitsuda	Dapsona e rifampicina
Escleroma laríngeo	Klebsiella rinoescleromatis	Lesão em região subglótica	Acometimento laringeo isolado é raro e causa rouquidão, tosse com expectoração de crostas	Isolamento do agente com cultura e imuno- -histoquímica	Antibioticoterapia por tempo prolongado com tetraciclina ou fluorquinolona
Actinomicose	Actinomyces israelli	Eritema difuso, exsudato purulento ou massa exofitica	Processo granulomatoso crônico com formação de múltiplos abscessos e fístulas de drenagem Pode acometer glândulas salivares, seios paranasais, amígdalas e orelha média	Exame histopatológico e achado do agente na forma de grânulos sulfúreos característicos corados por Gram e PAS	Antibioticoterapia prolongada com penicilina, eritromicina, tetraciclinas e cefalosporinas
Paracoccidioido- micose	Paracoccidioides brasiliensis	Lesão localizada ou difusa, com ulceração ou eritema, semelhante a carcinoma	Infecção persistente de vias aéreas superiores associada a rouquidão, tosse produtiva, hemoptise, febre baixa, perda de peso e fraqueza	Exame histopatológico: identificação do agente com coloração de metanina de prata de Grocot Cultura Provas imunológicas	Anfotericina Derivados sulfonamídicos Itraconazol
Candidíase	Candida sp.	Rouquidão, odinofagia e odinofonia	Presença de lesões em placas ou pseudomembranas Normalmente associada a candidíase esofágica	Biópsia e cultura da lesão	Fluconazol Cetoconazol Anfotericina

	Etiologia	Manifestação clínica sistêmica	Achados na laringoscopia	Diagnóstico	Tratamento
Granulomatose de Wegener	Desconhecida	Pneumonia bilateral, tosse, hemoptise, sinusite crônica e doença renal	Envolvimento laríngeo em 25% dos casos Presença de úlceras granulomatosas	Biópsia com presença de granulomas necrotizantes e vasculites ANCA-c Função renal	Ciclofosfamida Corticosteroide Metotrexato Azatioprina
Artrite reumatoide	Autoimune	Inflamação do tecido sinovial nas articulações causando dor e edema local Acometimento laringeo em 25% dos casos, causando rouquidão	Na fase inicial, a laringe encontra-se edemaciada e hiperemiada Na fase crônica, pode haver anquilose da articulação cricoaritenóidea Nódulos reumatoides podem estar presentes	Clínico e laboratorial (fator reumatoide, VHS, PCR)	Corticosteroide Agentes Imunossupressores
Sarcoidose	Desconhecida	Tosse, dispneia e hemoptise Febre baixa, perda de peso e fadiga Lesão laríngea é rara	Acomete principalmente a supraglote com presença de nódulos brancos e marrons que coalescem deixando a epiglote pálida e edematosa	Biópsia com demonstração de granuloma não caseoso Eletroforese de proteínas Função hepática Dosagem de ECA HMG ECO	Corticosteroide sistémico prolongado Metotrexato Ressecção endoscópica das massas localizadas
Pénfigo	Autoimune	Odinofagia Desconforto Iaríngeo	Espessamento da epiglote e valéculas Presença de ulcerações e exsudatos fibrinoides	Exame histopatológico	Dapsona Corticosteroides sistêmicos
Policondrite recidivante	Autoimune Ocorrem inflamação e fibrose que acomete cartilagens	Rouquidão, disfagia, dor de garganta	Edema e perda da cartilagem de suporte Pode haver estenose laringea	Clínico, baseado na ocorrência de inflamação de duas ou mais cartilagens	Corticosteroides sistémicos Dapsona Agentes imunossupressores
Lúpus eritematoso sistêmico	Autoimune	Disfonia e dispneia	Podem ocorrer ulcerações da mucosa, nódulos, edema difuso, hiperplasia da corda vocal, artrite da articulação cricoaritenóidea e paralisia de prega vocal	Clínico e laboratorial (dosagem de anticorpos)	Corticosteroides sistémicos Agentes imunossupressores

Sintomas atípicos ou extraesofágicos não haviam sido correlacionados ao refluxo até recentemente, uma vez que grande parte dos pacientes com RFL não apresenta queixas digestivas ou sintomas clássicos, dificultando o diagnóstico. Pirose e regurgitação são encontrados em apenas 37 e 3% desses pacientes, respectivamente, enquanto a esofagite está presente em apenas 25% dos casos¹¹. Pacientes com RFL parecem apresentar diferentes

mecanismos fisiopatológicos, padrões de refluxo e sintomas, quando comparados com aqueles com DRGE clássica¹⁰ (Quadro 3).

Os sintomas mais frequentes do RFL são: alteração vocal, sensação de *globus* faríngeo, pigarro, tosse seca persistente, dor de garganta e engasgos^{10,11}. Em relação aos sinais, observa-se à laringoscopia: hipertrofia de parede posterior da glote ou região interaritenóidea (paquidermis),

eritema e edema de aritenoides, bandas vestibulares e pregas vocais (Figura 3).

Um dos aspectos mais controversos do RFL são os critérios para diagnóstico. Atualmente, não há nenhum consenso sobre como diagnosticar essa doença, resultando em dúvida sobre quanto tratar, além de dificuldade para avaliar a eficácia do tratamento.

A pHmetria de duplo canal de 24 horas ainda é considerada por muitos como padrão-ouro para o diagnóstico de RFL¹¹; entretanto, apresenta limitações, como a sua baixa reprodutibilidade e a alta prevalência de resultados falso-negativos. Desse modo, baseando-se no desconforto do exame e em seu custo relativamente alto, a realização de rotina de pHmetria como teste diagnóstico pré--terapêutico não é recomendada.

Muitos autores sugerem que, quando os sintomas clínicos e os achados laringoscópicos são sugestivos de

Quadro 3. Diferenças entre refluxo faringolaríngeo e doença do refluxo gastroesofágico

Refluxo faringolaringeo	Doença do refluxo		
nemaa mingamingeo	gastroesofágico		
Rouquidão, pigarro, sensação de globus faringeo	Pirose, azia, regurgitação		
Esôfago endoscopicamente normal	Esofagite		
Refluxo em posição ortostática	Refluxo em posição supina		
Refluxo ao longo do dia	Refluxo à noite, ao se deitar		
Exposição efêmera ao ácido	Exposição prolongada ao ácido		
Motilidade esofágica normal	Dismotilidade esofágica		





■ Figura 3. Laringoscopias de pacientes com refluxo faringolaríngeo.

(A) espessamento interaritenóideo (paquidermis); (1) eritema da face medial aritenoide; pontas de setas: edema subglótico formando pseudos-sulco. (B) edema das aritenoides (*); (1) edema de pregas vocais; (2) edema de banda ventricular.

RFL, pode-se iniciar um teste terapêutico de supressão ácida com inibidores de bomba de prótons (IBP) como manobra diagnóstica e terapêutica. Apesar de frequentemente utilizado, ainda não existem recomendações bem estabelecidas quanto à dose e à duração do teste terapêutico. Alguns autores sugerem períodos de 8 a 12 semanas com dose dobrada de IBP, dividida em duas tomadas diárias¹¹.

A endoscopia digestiva alta (EDA) é pouco específica e pouco sensível para diagnosticar RFL, mas é um exame complementar importante para identificar os casos de esofagite erosiva e doença de Barret, além de afecções gástricas, que, apesar de pouco frequentes, podem estar associadas. Outros exames, como as radiografias contrastadas com bário, cintilografia e manometria, são pouco úteis para o diagnóstico de RFL.

De modo geral, o RFL requer um tratamento mais agressivo e prolongado que a DRGE, pois a laringe, que não possui mecanismos de defesa epitelial intrínsecos e extrínsecos, é mais suscetível à lesão induzida pelo refluxo que o esôfago. Estudos experimentais têm demonstrado que apenas três episódios de RFL por semana podem resultar em lesão laríngea grave¹¹. Assim, falha em suprimir os episódios de refluxo, mesmo que raros, pode conduzir a insucesso terapêutico.

O tratamento medicamentoso para RFL baseia-se no uso de inibidores de IBP que inibem a enzima H+-K+ ATPase nas células parietais, reduzindo dramaticamente a produção ácida basal e estimulada pela alimentação. Os IBP disponíveis no mercado são omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol e esomeprazol, e devem ser prescritos no dobro da dose utilizada para tratamento da DRGE. O uso de doses duplas (duas vezes ao dia) de um determinado IBP parece ser mais eficaz que a utilização do dobro da dose, uma vez ao dia. Melhora significativa dos sintomas em pacientes com RFL em geral ocorre após cerca de 2 ou 3 meses de terapia com IBP, no entanto, os achados laringoscópicos de RFL demoram mais tempo para melhorar, com resolução progressiva no decorrer de pelo menos 6 meses de tratamento. Alguns pacientes precisam manter a medicação por tempo indeterminado¹⁰.

Fundoplicatura laparoscópica tem se tornado o tratamento cirúrgico de escolha para pacientes com DRGE e RFL. Infelizmente, a literatura carece de estudos de longo prazo para avaliação dos resultados em pacientes com RFL tratados por meio de cirurgia.

Lesões inflamatórias benignas e lesões estruturais mínimas de pregas vocais

Lesões inflamatórias benignas

As lesões inflamatórias benignas das pregas vocais são também consideradas lesões fonotraumáticas da laringe, pois, embora sua etiologia exata não seja totalmente conhecida, admite-se que o trauma tecidual sofrido pelas pregas vocais durante o uso vocal abusivo ou inadequado tem importante contribuição na origem, na manutenção e na evolução dessas lesões. Os dois exemplos clássicos

desse tipo de lesões são os nódulos vocais e os pólipos vocais. São incluídos neste grupo o edema de Reinke, o cisto de retenção grandular, o pseudocisto, a cordite inespecífica e o granuloma inespecífico de contato.

Nódulos vocais

São lesões bilaterais e simétricas, com aparência branca e firme, localizadas entre o terço anterior e o médio das pregas vocais (Figura 4). Caracterizam-se histologicamente como espessamento do epitélio associado ao rompimento da lâmina basal. Sua fisiopatologia está relacionada ao fonotrauma, caracterizado por uso vocal em intensidade elevada, em alta demanda ou de forma incorreta que resulta em inflamação crônica por atrito entre as estruturas cordais10. Ocorre mais comumente em crianças do sexo masculino, mulheres jovens e profissionais da voz. É infrequente em adultos do sexo masculino. O quadro clínico caracteriza-se por disfonia inicialmente intermitente, que se torna constante com a cronificação da lesão. A piora da disfonia associada ao abuso vocal é quase sempre notória. O diagnóstico é baseado na história clínica e nos achados de exames laringoscópicos, preferencialmente a videoestroboscopia de laringe, que permite maior precisão na diferenciação com cisto intracordal ou pólipo pequenos. Tais lesões, quando associadas a espessamento nodular reacional na prega contralateral, podem mimetizar nódulos vocais. O tratamento baseia-se inicialmente em fonoterapia, para reduzir o trauma vocal, e controle de fatores associados como refluxo faringolaríngeo e alergia. Caso não haja evolução satisfatória com essas medidas, o tratamento cirúrgico deve ser considerado. Vale ressaltar que nódulos em crianças, sobretudo do sexo masculino, tendem a regredir de forma espontânea durante a puberdade.

Pólipos de pregas vocais

São lesões exofíticas, arredondadas, geralmente únicas, às vezes múltiplas ou bilaterais, com aparência gelatinosa e translúcida ou teleagiectásica e de superfície predominantemente lisa. Em geral, situam-se no terço anterior ou médio das pregas vocais, podendo ter implantação séssil ou pediculada (Figura 5). Caracterizam-se histologicamente



■ Figura 4. Laringoscopia de mulher adulta com nódulos vocais. Apesar de comumente serem lesões simétricas, neste caso existe uma pequena assimetria entre as lesões, sendo o nódulo do lado direito um pouco maior.



■ Figura 5. Laringoscopia de paciente com pólipo de prega vocal direita. Nota-se o aspecto angiomatoso da lesão, com sufusões hemorrágicas, sugerindo etiologia traumática.

por edema de córion, fibrose, dilatação e neoproliferação vascular, e nenhum ou discreto espessamento da membrana basal. Ocorrem mais comumente em homens (3:1) entre 30 e 50 anos de idade^{8,12}. Sua etiologia não é bem conhecida, mas o fonotrauma é apontado como o fator mais importante. Entre os fatores associados, o tabagismo, a alergia e o refluxo faringolaríngeo devem ser considerados⁸. O quadro clínico caracteriza-se por disfonia permanente de graus variáveis, que pode piorar com o uso vocal abusivo. O diagnóstico é baseado na história clínica e no exame laringoscópico. O tratamento definitivo é preferencialmente cirúrgico, seguido de fonoterapia para correção dos hábitos vocais inadequados, além do controle do tabagismo e do refluxo faringolaríngeo.

Edema de Reinke

O edema de Reinke é um edema crônico da camada superficial da lâmina própria (espaço de Reinke) que costuma ter uma aparência translúcida e acomete, em geral, as duas pregas vocais (Figura 6). Sua etiologia não é totalmente conhecida, mas com frequência está associada a fumo, abuso vocal¹³ e, mais raramente, refluxo gastroesofágico e hipotireoidismo. Em estudo realizado em nosso meio¹⁴, o tabagismo foi encontrado em 97,3% dos pacientes, com um tempo médio do uso de cigarro em



■ Figura 6. Laringoscopia de paciente com edema de Reinke bilateral. As pregas vocais estão edemaciadas. Em virtude do aumento da massa das pregas vocais, a voz desses pacientes é geralmente agravada, o que pode ser incomodativo quando acomete mulheres.

torno de 20 a 30 anos; 52% dos pacientes apresentavam sintomas compatíveis com o refluxo gastroesofágico e abuso vocal (profissional ou não), reatado em 78% dos casos. Dos fatores sistêmicos, verificou-se hipotireoidismo em 5,2%. O quadro clínico caracteriza-se por disfonia permanente e progressiva, tipicamente rouca e grave, presente em cerca de 97% dos pacientes. Outros sintomas como dispneia e dor podem ocorrer, embora raros. O diagnóstico é estabelecido a partir da história clínica, na qual o tabagismo está presente em quase 100% dos casos, e pelo exame visual da laringe feito pela laringoscopia. O tratamento baseia-se no controle do tabagismo, tratamento de eventual refluxo faringolaríngeo e redução do abuso vocal por meio de orientação fonoaudiológica. A adoção dessas medidas pode ser suficiente para a melhora da sintomatologia vocal nos casos leves e moderados, porém a cirurgia se faz necessária nos casos acentuados com melhora relatada da voz em 84,3%14.

Outros tipos de lesões

Ainda dentro desse grupo, pode-se incluir outros tipos de lesões, como o cisto de retenção grandular, o pseudocisto, a cordite inespecífica e o granuloma de contato apresentados no Quadro 4.

Alterações estruturais mínimas

Segundo Pontes et al. 15, a expressão alterações estruturais mínimas de cobertura das pregas vocais é empregada para denominar um grupo de lesões que alteram a estrutura tecidual das pregas vocais e cujo impacto, quando existente, restringe-se à função fonatória da laringe. Nesse grupo de lesões, incluem-se o cisto epidermoide com suas variações morfológicas, o sulco vocal e seus diversos tipos, a ponte mucosa, o microdiafragma de comissura anterior e a vasculodisgenesia ou ectasia capilar.

- Cisto epidermoide: cavidade fechada localizada na lâmina própria da prega vocal, revestida por epitélio escamoso, geralmente com um conteúdo queratinoso. Quando rompido, seu conteúdo pode extravasar, permanecendo apenas uma cápsula vazia na lâmina própria.
- Sulco vocal: lesão em forma de fenda ou depressão longitudinal na mucosa vocal, paralela à borda livre. Dependendo de sua extensão e profundidade, pode ser classificada em estria maior ou menor, sulco bolsa e sulco oculto.
- Ponte mucosa: é uma alça da túnica mucosa com inserção anterior e posterior localizada geralmente no terço médio da prega vocal.
- Microdiafragma de comissura anterior: pequena membrana de 1 a 2 mm de extensão, localizada na comissura anterior, inserida na borda glótica ou subglótica das pregas vocais.
- Vasculodisgenesia: são alterações microvasculares nas pregas vocais, caracterizadas por seu ingurgitamento, que podem ser tortuosas, paralelas ou perpendiculares à borda livre da prega vocal.

Tal grupo de lesões representa uma área da laringologia que ainda gera controvérsias quanto ao melhor método diagnóstico, à melhor conduta terapêutica e ao prognóstico evolutivo após o tratamento cirúrgico (Quadro Do ponto de vista diagnóstico, a estroboscopia consiste em método ambulatorial quase imprescindível para levantar-se a suspeita diagnóstica do tipo de lesão, oferecendo valiosas informações relativas à magnitude do comprometimento mucoso e ao impacto da alteração sobre o padrão vibratório cordal. Uma considerável porcentagem de pacientes portadores de cistos epidermoides, sulcos vocais e ponte mucosa não é diagnosticada por esse método. Muitas vezes, o diagnóstico só é possível durante microlaringoscopia de suspensão e palpação das pregas vocais. Histologicamente, essas lesões caracterizam-se por desestruturar a camada superficial da lâmina própria, reduzindo o volume de tecido conjuntivo frouxo e móvel que o caracteriza, tornando, portanto, a mucosa cordal mais rígida e menos eficiente do ponto de vista vibratório. Assim, os tratamentos mais indicados, que são a terapia vocal e/ou a cirurgia, muitas vezes não são capazes de levar a uma recuperação vocal completa, gerando impasses no momento de determinar a melhor conduta terapêutica. A intervenção cirúrgica visando à melhora da qualidade vocal deve ser sempre indicada com cautela, uma vez que os resultados obtidos podem ser limitados16.

Paralisia de prega vocal

A paralisia de prega vocal decorre de lesão que acomete os nervos laríngeo recorrente, laríngeo superior, vago ou fibras nervosas do sistema nervoso central que participam na constituição da inervação laríngea. É mais frequente do lado esquerdo, provavelmente porque o trajeto do nervo laríngeo recorrente é maior desse lado (desce até o arco da aorta), estando mais exposto a lesões.

A real incidência de paralisia de prega vocal é difícil de ser estabelecida. Certamente, ocorre um subdiagnóstico, uma vez que vários casos são encontrados de modo acidental em indivíduos assintomáticos e pelo fato de disfonias pós-operatórias não serem investigadas como rotina.

Em adultos, a principal causa de paralisia de pregas vocais uni ou bilaterais é o trauma externo (acidentes automobilísticos, lesão por arma branca ou por arma de fogo) ou cirúrgico (tireoidectomias, endarterectomias de carótida, cirurgias da coluna cervical, da base de crânio e torácicas). Neoplasias não laríngeas são responsáveis por 25 a 40% dos casos de paralisia de prega vocal¹⁷, e por isso devem ser excluídas sempre que não houver uma etiologia estabelecida. Infecções por vírus como herpes simplex, varicela-zóster, Epstein-Barr, influenza, citonegalovírus e HIV podem ocasionar paralisia de prega vocal, apesar de a relação direta de causa e efeito não ser fácilmente comprovada, e muitos desses casos acabam sendo definidos como idiopáticos.

Os sintomas da paralisia de prega vocal dependem da posição da prega vocal paralisada e se o acometimento é uni ou bilateral.

Tipo de lesão	Etiologia	Manifestação clínica	Achados na laringoscopia	Diagnóstico	Tratamento
Nódulos vocais	Fonotrauma Abuso vocal	Disfonia intermitente ou persistente, podendo piorar com o uso abusivo	Lesão protuberante, bilateral e simétrica entre os dois terços anteriores das pregas vocais	História clínica e laringoscopia ambulatorial	Essencialmente fonoterapia e cirurgia nos casos persistentes
Pólipo	Principalmente fonotrauma Fatores associados: tabagismo, alergia e refluxo faringolaríngeo	Disfonia permanente de graus variáveis, podendo piorar com o uso abusivo	Lesão geralmente única, de aspecto liso, translúcido ou teleangiectásico, séssil ou pediculado	História clínica e laringoscopia ambulatorial	Essencialmente cirúrgico, preferencialmente seguido de fonoterapia
Edema de Reinke	Principalmente tabagismo Fatores associados: etilismo, refluxo faringolaríngeo e hipotireoidismo	Disfonia persistente de grau variável Voz bastante grave nos casos avançados	Edema das pregas vocais de grau variável Mucosa geralmente translúcida e hiperemiada	História clínica de disfonia crônica, tabagismo e achado de laringoscopia ambulatorial	Controle do tabagismo e fonoterapia nos casos leves. Essencialmente cirúrgico, preferencialmente seguido de fonoterapia
Cisto de retenção grandular	Principalmente fonotrauma Fatores associados: tabagismo, alergia e refluxo faringolaríngeo	Disfonia permanente de graus variáveis, podendo piorar com o uso abusivo	Lesão arredondada submucosa e saliente ou apenas um espessamento na mucosa, geralmente sem hiperemia ou ectasia capilar	História clínica de disfonia e achados de videoestroboscopia de laringe	Essencialmente cirúrgico, preferencialmente seguido de fonoterapia
Pseudocisto	Principalmente fonotrauma Fatores associados: tabagismo, alergia e refluxo faringolaríngeo	Disfonia permanente de graus variáveis, podendo piorar com o uso abusivo	Lesão geralmente única, de aspecto liso e translúcido, cujo aspecto se assemelha a uma protuberância cística	Disfonia crônica e videoestroboscopia de laringe	Essencialmente cirúrgico, preferencialmente seguido de fonoterapia
Granuloma de contato	Fatores traumáticos como fonotrauma e intubação, geralmente associados a refluxo faringolaringeo	Odinofagia, podendo ou não apresentar disfonia de grau variável Hemoptise ocasionalmente	Lesão uni ou bilateral, de aspecto liso ou ulcerado, localizada junto ao processo vocal das pregas vocais	História clínica de intubação, refluxo gastroesofágico, abuso vocal e laringoscopia ambulatorial	Tratamento clínico com aplicação de corticosteroides em spray, controle do refluxo faringolaríngeo e fonoterapia Cirurgia nos casos persistentes Aplicação de toxina botulínica na prega vocal ipsilateral pode ser uma opção
Cordite inespecífica	Fonotrauma, refluxo faringolaríngeo, tabagismo, etilismo e alergia	Disfonia intermitente ou persistente	Hiperemia de pregas vocais podendo ter leve edema	História clínica e laringoscopia ambulatorial	Fonoterapia e controle de outros fatores, quando existentes

Nas paralisias unilaterais, a prega vocal normal abrese garantindo a permeabilidade da via aérea e o paciente não apresenta dispneia. Se a prega comprometida está
paralisada na linha média, a prega normal pode aproximar-se durante a fonação, a deglutição e a tosse, garantindo boa coaptação glótica, e o paciente é praticamente
assintomático. Por outro lado, se a prega paralisada está
afastada da linha média, não existe coaptação adequada
das pregas vocais durante a fonação, a deglutição e a tosse, isto é, o fechamento glótico fica prejudicado e, consequentemente, o paciente apresenta como sintomas a disfonia (voz fraca e soprosa), aspiração durante a deglutição

(por falha na proteção das vias aéreas inferiores) e tosse fraca e ineficaz⁸ (Figura 7A e B).

Já nos casos de paralisia bilateral, as pregas vocais paralisadas geralmente encontram-se próximas da linha média (aduzidas). Assim, o principal sintoma é a dispneia, uma vez que não existe abdução ativa das pregas vocais durante a respiração. Nesses pacientes, sintomas relacionados a incompetência glótica como disfonia, aspiração e tosse fraca são menos evidentes ou mesmo ausentes (Figura 8).

O diagnóstico de paralisia laríngea é feito por meio da laringoscopia, que evidencia imobilidade de uma ou ambas as pregas vocais (Figuras 7A, B e 8).

Tipo de lesão	Etiologia	Manifestação clínica	Achados na laringoscopia	Diagnóstico	Tratamento
Cisto epidermoide	Provavelmente congénita	Disfonia de grau variável, geralmente de longa história	Lesão arredondada submucosa e saliente ou apenas um espessamento na mucosa, acompanhado de hiperemia e ectasia capilar	Baseado em história clínica de disfonia crônica de longa duração e achados de videoestroboscopia de laringe	Dependendo do tamanho da lesão e do grau da disfonia, pode ser fonoterapia, cirurgia (exérese da lesão) ou ambas
Sulco vocal	Congênita ou estado evolutivo de cisto epidermoide rompido	Disfonia de grau variável, geralmente de longa história	Fenda ou depressão longitudinal uni ou bilateral de pregas vocais	Baseado em história clínica de disfonia crônica de longa duração e achados de videoestroboscopia de laringe	Dependendo da extensão da lesão e do grau da disfonia, pode ser fonoterapia, cirurgia (implante de material) ou ambas
Ponte mucosa	Congênita ou estado evolutivo da ruptura de um cisto epidermoide	Disfonia de grau variável, geralmente de longa história	Consiste em uma "alça" de mucosa aderida na prega vocal, dificilmente identificada durante exame ambulatorial	No intraoperatório, por palpação, durante cirurgia para outras lesões inflamatórias ou estruturais mínimas concomitantes	Dependendo da localização e da espessura da lesão, pode ser extirpada cirurgicamente ou mantida intacta, seguida de fonoterapia
Microdiafragma	Congénita	Disfonia quando a lesão está associada a outras, como nódulos vocais ou lesões estruturais mínimas, como sulco e cisto	Pequena sinéquia em forma de membrana com 1 ou 2 mm de extensão, junto à comissura anterior	Durante laringoscopia ambulatorial ou palpação intraoperatória	Secção cirúrgica isolada é rara Geralmente, é realizada como ato complementar à cirurgia de outras lesões concomitantes
Vasculodisgenesia Congênita ou adquirida		Quando isolada, raramente provoca alterações vocais, mas pode predispor a edema e hematoma de pregas vocais	Capilares ingurgitados e de trajetória tortuosa, paralela ou perpendicular à borda livre	Durante laringoscopia ambulatorial	Quando sintomático, fonoterapia isolada ou microcauterização cirúrgica

Quando a causa da paralisia é evidente, como nos casos em que a afecção se instalou imediatamente após procedimento cirúrgico ou trauma, não é necessária a investigação etiológica. Contudo, quando a causa de paralisia for desconhecida, uma avaliação etiológica cuidadosa, explorando o trajeto do nervo laríngeo acometido, deve ser realizada com o objetivo de se descartar etiologia tumoral. Os principais locais de acometimento são: pulmão, tireoide, esôfago e mediastino. Em nosso serviço, essa investigação etiológica é realizada pela tomografia computadorizada de pescoço, com extensão que varia de acordo com o lado acometido (base do crânio até ápice pulmonar para o lado direito e base do crânio até arco aórtico para o lado esquerdo), e radiografia simples ou tomografia computadorizada de tórax. Em casos selecionados, em pacientes disfágicos ou em que se suspeita de neoplasias do trato gastrintestinal alto, a endoscopia digestiva alta é mandatória. Nos casos de paralisia bilateral sem causa evidente, ou diante da alteração de outros pares cranianos ao exame físico, realiza-se avaliação do crânio por tomografia computadorizada ou ressonância magnética⁸.

É importante lembrar que, durante a evolução natural da doença, a prega vocal paralisada pode apresentar modificações no seu posicionamento e no grau de atrofia e tônus por conta do processo de reinervação. Assim, muitos casos acabam apresentando recuperação funcional, garantida pela prega vocal sadia, com melhora da disfonia e da aspiração, mesmo sem recuperação da movimentação da prega paralisada. O intervalo de







■ Figura 7. Laringoscopia de paciente com paralisia unilateral de prega vocal esquerda (A), durante a respiração (B) e a fonação (C). A prega paralisada está afastada da linha média. Durante a fonação, o fechamento glótico incompleto é responsável pela voz fraca e soprosa característica desses pacientes. Pelo mesmo motivo, a proteção das vias aéreas durante a deglutição e a tosse também é comprometida.



■ Figura 8. Laringoscopia de paciente com paralisia bilateral de pregas vocais, durante a respiração. Nota-se que as pregas não abduzem como seria esperado, conferindo uma fenda glótica estreita e, consequentemente, dispneia.

tempo necessário para que essas adaptações aconteçam varia de acordo com o grau e o nível de lesão neural. De modo geral, espera-se que em cerca de 6 a 12 meses elas já tenham ocorrido.

Nas paralisias bilaterais, quando a dispneia é significativa, é necessária intervenção precoce para garantir a permeabilidade da via aérea. Pacientes com paralisia unilateral de prega vocal que apresentam aspiração evidente e comprometimento pulmonar prévio podem ter elevadas morbidade e mortalidade secundárias a pneumonias aspirativas e devem ter sua competência glótica restaurada precocemente.

Nos demais casos, em que não há grandes comprometimentos funcionais, o tratamento cirúrgico definitivo é geralmente postergado para aguardar pela evolução natural da doença. Enquanto se espera por essa evolução, muitos autores recomendam que se encaminhe o paciente para acompanhamento fonoaudiológico.

Paralisias unilaterais em posição lateralizada são tratadas com procedimentos de medialização de prega vocal para restaurar a competência glótica. No Grupo de Voz da Clínica de Otorrinolaringologia do HCFMUSP, prefere-se a técnica da tireoplastia tipo I para esses casos. É um procedimento realizado sob anestesia local, em que se introduz um implante de silicone através de uma janela feita na cartilagem tireóidea com o objetivo de medializar a prega vocal paralisada. O tamanho do implante pode ser moldado durante o procedimento, de maneira a se obter a melhor qualidade vocal sem comprometimento da função respiratória¹⁸.

Para o tratamento das paralisias bilaterais, a traqueostomia é o procedimento de escolha em situações de emergência. É a opção terapêutica que confere a melhor condição vocal e respiratória. Porém, raramente é aceita pelo paciente como procedimento definitivo, pelo estigma envolvido. Todas as demais opções cirúrgicas visam à ampliação da glote, de modo a manter a via aérea pérvia. Para se atingir esse objetivo, contudo, sacrifica-se em algum grau a qualidade vocal. O cirurgião busca manter um equilíbrio entre conseguir uma fenda glótica compatível com as demandas respiratórias do paciente e não comprometer a função fonatória de modo acentuado. Existem várias opções cirúrgicas propostas para esse fim. No HCFMUSP, adota-se a cordotomia transversa posterior associada à aritenoidectomia parcial com laser de CO₂, feita por via endoscópica.

Trauma laríngeo

Por conta de sua posição relativamente protegida (entre a mandíbula e o esterno), a flexibilidade de seu esqueleto cartilaginoso e sua mobilidade, a laringe é raramente acometida nos traumas. No entanto, o trauma laríngeo, quando ocorre, representa um desafio ao cirurgião, no sentido de garantir rapidamente uma via aérea segura, avaliar a presença de lesões associadas e evitar sequelas funcionais da laringe.

Traumas fechados correspondem a 80 a 85% dos traumas de laringe¹⁹. A principal causa é o acidente automobilístico, com o clássico mecanismo de hiperextensão cervical e trauma contra o volante. Podem cursar com hematoma e edema na região pré-laríngea ou endolaríngea, fraturas cartilaginosas, luxações articulares e até desinserção laringotraqueal. Dependendo da energia cinética envolvida, podem ocorrer lesões associadas de grandes vasos, coluna cervical, pares cranianos, faringe ou esôfago, entre outros.

Traumas abertos representam 15 a 20% dos traumas laríngeos e são causados por lesões por armas brancas ou armas de fogo¹⁹.

Os sinais e sintomas do trauma laríngeo geralmente estão associados à presença de edema ou hematoma, fratura e deformidade do arcabouço laríngeo, comprometimento da mobilidade da prega vocal e lesão mucosa com sangramento para a via aérea. São comumente observados: alteração de voz, tosse, disfagia, odinofagia, dispneia, estridor laríngeo e aspiração. Ao exame físico, deve-se atentar para escoriações cutâneas, equimoses, hematomas e deformidades osteocartilaginosas. A constatação de enfisema subcutâneo sugere presença de fratura e indica solução de contiguidade com vias respiratórias⁸.

Após o exame clínico inicial e tendo-se assegurado a via aérea, recomenda-se a avaliação endolaríngea das lesões com fibroscópio flexível. A laringe deve ser examinada quanto à presença de hematomas, edema, laceração mucosa, exposição de cartilagem, avulsão ou encurtamento de corda vocal, sangramento e mobilidade das aritenoides (Figura 9).

A tomografia computadorizada é o exame de escolha para a avaliação da laringe de forma não invasiva. Em pacientes assintomáticos com exame físico sem alterações e naqueles com lesões de indicação cirúrgica óbvia, como exposição de cartilagem, fratura desalinhada e laceração de mucosa, a tomografia adiciona pouco à conduta pré-operatória. A principal indicação existe quando se suspeita de lesão laríngea por conta da história e do exame físico, mas não há evidências óbvias para uma intervenção cirúrgica. A tomografia computadorizada pode, nesses casos, confirmar a presença de lesões (fraturas cartilaginosas, luxações e edema das partes moles endolaríngeas) e direcionar a abordagem cirúrgica.

Angiografia, ultrassonografia Doppler, esofagoscopia, radiografia ou tomografia computadorizada de coluna



Figura 9. Laringoscopia de paciente com trauma laríngeo, com formação de hematoma supraglótico. Não há laceração de mucosa ou exposição de cartilagem.

cervical e de tórax podem ser necessárias para se afastar lesões associadas, de acordo com o quadro do paciente.

A prioridade inicial do tratamento é o restabelecimento da via aérea, conforme mostra o fluxograma da Figura 10. A intubação orotraqueal deve ser evitada a todo custo, uma vez que pode causar avulsão de tecidos, laceração mucosa, falso trajeto ou completar uma desinserção laringotraqueal incipiente. A traqueostomia com anestesia local e sem hiperextensão cervical é a técnica de escolha.

Nos casos em que o paciente apresenta respiração espontânea, estável hemodinamicamente e sem lesões que obriguem à intervenção cirúrgica, opta-se pela observação por 24 a 48 horas. O paciente é mantido em decúbito elevado para diminuir edema, repouso vocal, nebulização com O₂ úmido, tratamento profilático para refluxo gastroesofágico e antibioticoterapia (prescritos quando há quebra da integridade da mucosa). Monitorização da saturação de O₂ e nasofibroscopias seriadas podem ser necessárias. O uso de corticosteroide, embora não totalmente aceito, costuma ser favorável por reduzir a formação de tecido de granulação e fibrose⁷.

São indicações de tratamento cirúrgico: exposição de cartilagem, múltiplas fraturas, fraturas desalinhadas da cartilagem tireóidea, fraturas que causem comprometimento da via aérea, fraturas da cartilagem cricóidea que levem à paralisia completa ou parcial de pregas vocais, aritenoides deslocadas, lacerações mucosas extensas, encurtamento das cordas vocais, avulsão da epiglote e grandes hematomas. O tratamento consiste em exploração cirúrgica aberta e reparo das lesões. O reparo precoce das lesões mucosas (primeiras 24 horas) evita manter lesões abertas em região contaminada, reduzindo o risco de granulação, fibrose e estenose, além de possibilitar melhor recuperação vocal em longo prazo.

Câncer de laringe

O câncer de laringe corresponde a aproximadamente 1,2 a 2,3% de todas as neoplasias malignas diagnosticadas e a cerca de 27% dos casos de câncer da região de cabeça e pescoço. No Brasil, aproximadamente 6.600 novos casos de câncer de laringe são registrados por ano, levando a cerca de 3.500 óbitos por ano¹⁹. As cidades de São Paulo (SP) e Porto Alegre (RS) estão citadas entre as de maior incidência de câncer laríngeo no mundo.

Entre os tumores da laringe, 85 a 95% são carcinomas espinocelulares, podendo, entretanto, ocorrer adenocarcinomas, tumores neuroendócrinos e sarcomas, entre outros

O tabagismo e o etilismo, sobretudo quando associados, constituem os principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de laringe. Outros fatores, de importância discutível, incluem: refluxo gastroesofágico, exposição a irritantes químicos (asbestos, ácido sulfúrico, gás mostarda etc.), infecção pelo papilomavirus humano e predisposição genética^{7,19}. Uma vez que os fatores etiológicos geralmente são os mesmos, a possibilidade de ocorrência de um segundo tumor primário no trato aereodi-

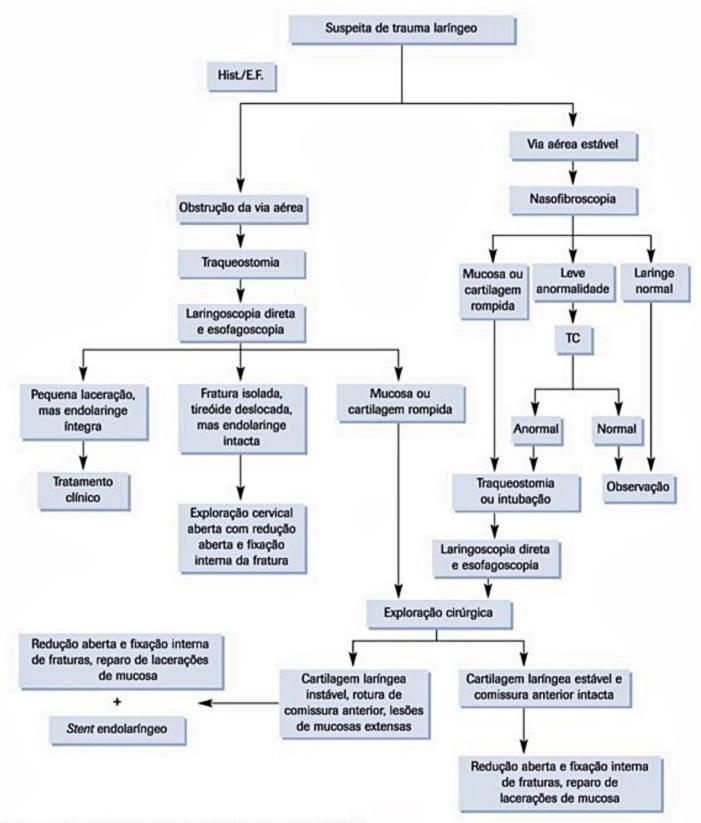


Figura 10. Atendimento ao paciente com suspeita de trauma laríngeo.

gestivo superior (boca, faringe, laringe, traqueia e esôfago), sincrônico ou não, varia de 5 a 35%.

O índice de cura das lesões precoces da laringe, independentemente do tipo de tratamento empregado (radioterapia, cirurgia ou ambas), pode ser considerado bastante elevado, variando de 80 a 100%²⁰. Esses altos índices de cura fazem com que o diagnóstico precoce seja fator crucial no prognóstico desses tumores.

Anatomicamente, a laringe é dividida em três segmentos, as regiões supraglótica, glótica e subglótica. Existem diferenças significativas em relação à sintomatologia, ao comportamento evolutivo e à eficácia terapêutica de acordo com o segmento acometido pela lesão tumoral.

Com relação à incidência, os tumores glóticos são os mais frequentes, seguidos dos supraglóticos, enquanto os tumores originados na subglote são bastante raros.

Os tumores supraglóticos desenvolvem-se silenciosamente. Os sintomas mais frequentes incluem dor de garganta, odinofagia, otalgia, sensação de corpo estranho, disfagia, hemoptise e dispneia. Esses sintomas, entretanto, costumam ser pouco evidentes no início da doença e sua persistência, sobretudo em paciente tabagista crônico, deve chamar a atenção do médico para a possibilidade de neoplasia laríngea. A sintomatologia tardia e a drenagem linfática abundante da região supraglótica constituem aspectos desfavoráveis do ponto de vista prognóstico de tumores dessa região, que geralmente são diagnosticados em estágios avançados (Figura 11).

Os tumores glóticos costumam apresentar sintomatologia precoce, pois a menor alteração da mucosa das pregas vocais leva à disfonia (Figura 12). Tumores maiores podem provocar aspiração, disfagia e dispneia. A glote possui barreiras anatômicas (comissura anterior e cone elástico) que oferecem resistência ao crescimento do tumor primário, restringindo sua expansão temporariamente. A drenagem linfática da glote é muito pobre, sendo as metástases linfonodais dos tumores dessa região pouco frequentes. Assim, o prognóstico desses tumores, quando diagnosticados precocemente, costuma ser bastante favorável.

Os tumores subglóticos são relativamente assintomáticos em estágio inicial, mas costumam quase sempre ser diagnosticados em estágio avançado, pois rapidamente alcançam a cartilagem ou ultrapassam os limites laríngeos. Os sintomas associados ao tumor subglótico são dispneia e disfonia. A dispneia ocorre pela presença da massa tumoral na reduzida luz subglótica. A disfonia ge-



Figura 11. Laringoscopia de paciente com carcinoma espinocelular avançado de supraglote, acometendo principalmente a face laríngea da epiglote.



■ Figura 12. Laringoscopia de paciente com carcinoma espinocelular glótico (prega vocal esquerda). Tumores glóticos precocemente comprometem o fechamento glótico levando a disfonia que, se valorizada, permite o diagnóstico da doença em estágios iniciais.

ralmente resulta da extensão do tumor à região glótica (Figura 13). O sistema linfático da subglote facilita o comprometimento de linfonodos traqueais, jugulares inferiores, supraclaviculares e mediastinais. Do ponto de vista evolutivo, apresenta prognóstico ruim.

A laringoscopia constitui o melhor método diagnóstico dos tumores desse órgão, uma vez que são, em sua maioria, carcinomas espinocelulares e iniciam-se na mucosa (Figuras 11, 12 e 13). Na maioria das situações, a laringoscopia permite o diagnóstico de lesões iniciais, ainda superficiais, que muitas vezes não são detectáveis por exames de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética).

O exame físico do pescoço é importante para avaliar a extensão locorregional da doença, devendo-se atentar para a integridade das estruturas cartilaginosas da laringe e a presença de metástases para linfonodos cervicais. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética permitem uma investigação mais detalhada das estruturas laríngeas e extralaríngeas, especialmente nos tumores avançados (T3 e T4). Pode-se avaliar: comprometimento cartilaginoso, extensão extralaríngea e envolvimento de estruturas adjacentes como faringe, traqueia e esôfago. Esses métodos também auxiliam na pesquisa de linfonodos metastáticos cervicais, fator extremamente importante para o planejamento terapêutico adequado e o prognóstico⁸.

O diagnóstico definitivo do câncer de laringe é histopatológico. Várias afecções (tuberculose, blastomicose, granuloma, papiloma etc.) podem se manifestar como lesões ulceradas e vegetantes, simulando neoplasias. Desse modo, a biópsia é um procedimento obrigatório antes de qualquer planejamento terapêutico. Ela pode ser realizada sob anestesia local com uso de endoscópios flexíveis dotados de canal de biópsia ou sob anestesia geral e laringoscopia direta.

O objetivo principal no tratamento do câncer precoce de laringe é o controle local e regional da doença. Uma vez respeitada essa premissa, o tratamento deve visar à máxima preservação das funções laríngeas, à menor morbidade e à melhor qualidade de vida possível.



■ Figura 13. Laringoscopia de paciente com carcinoma espinocelular de subglote. Nota-se extensão tumoral para a prega vocal direita, responsável pela disfonia apresentada por esse paciente.

O tratamento do câncer de laringe (carcinoma espinocelular) está baseado em duas modalidades terapêuticas: a radioterapia (associada ou não à quimioterapia) e a ressecção cirúrgica. De modo geral, para lesões em estágios iniciais (T1 e T2), costumam conferir graus semelhantes de cura, podendo variar de 80 a 100%. As técnicas cirúrgicas incluem as cordectomias, as laringectomias parciais e os procedimentos endoscópicos. Para os tumores glóticos iniciais, a radioterapia costuma oferecer melhores resultados em relação à qualidade vocal²⁰; contudo, são pontos desfavoráveis desse método a impossibilidade de realizar estudo anatomopatológico de toda a lesão, a ocorrência de edema que pode dificultar o acompanhamento apurado quanto a recidivas, a possibilidade de indução neoplásica tardia, as mucosites faringolaríngeas acompanhadas de sensações dolorosas e ressecamento, a radionecrose e o maior tempo de tratamento. Além disso, descarta-se a possibilidade de utilizá-la posteriormente, em caso de recidiva tumoral ou ocorrência de um segundo tumor primário em região adjacente. Particularmente, dá-se preferência ao tratamento cirúrgico em casos de tumores iniciais, exceto em pacientes idosos, com risco cirúrgico significativo ou que fazem uso profissional da voz^{21,22}.

Pacientes com tumores mais avançados apresentam maiores taxas de recorrência local e são frequentemente tratados com cirurgia e radioterapia pós-operatória. As técnicas endolaríngeas têm sido propostas também para esses casos, mas ainda não são universalmente aceitas. Restam, assim, as laringectomias totais, subtotais e suas variações. Quando a laringe é extirpada, as funções respiratória e protetiva (durante a deglutição) são garantidas pela separação das vias aérea e digestiva, com a criação de um traqueostoma definitivo. A reabilitação vocal passa a ser a preocupação do ponto de vista funcional e pode ser feita pela aquisição da voz esofágica, com a utilização de válvulas traqueoesofágicas ou eletrolaringes.

Considerações finais

Pela sua posição anatômica privilegiada, na encruzilhada aerodigestiva, a laringe participa de diversas atividades fisiológicas, como proteção das vias aéreas inferiores, respiração, tosse e fonação. O comprometimento das funções respiratória e de proteção, quer por afecções congênitas, inflamatórias, traumáticas ou tumorais, é potencialmente fatal. Apesar de constituir uma função menos vital que as demais, a fonação é extremamente importante do ponto de vista social e mesmo profissional nas sociedades modernas. Dessa forma, as doenças relacionadas à laringe comprometem não apenas a saúde física do indivíduo, mas também sua capacidade de integração social e profissional.

O diagnóstico de tais doenças evoluiu de modo acentuado com a introdução e a difusão dos meios endoscópicos e de imagem. Particularmente, a universalização da nasofibrolaringoscopia ambulatorial permite atualmente a avaliação pormenorizada da laringe de pacientes de diferentes idades e condições clínicas. O diagnóstico precoce ainda é parte fundamental da abordagem de diversas afecções laríngeas, interferindo no seu prognóstico e no grau de recuperação funcional.

Apesar disso, muitas vezes, sintomas que sinalizam comprometimento laríngeo como disfonia, pigarro, sensação de corpo estranho na garganta e tosse persistente são negligenciados tanto por pacientes como por profissionais da saúde.

O câncer da laringe é uma doença que apresenta altos índices de cura, desde que diagnosticado precocemente. Sintomas como disfonia persistente, sensação de corpo estranho, dor laríngea ou otalgia, disfagia, odinofagia, hemoptise e dispneia, sobretudo em pacientes de risco (tabagistas e etilistas), devem alertar o profissional da saúde para a possibilidade desse diagnóstico. Nesse cenário, é de extrema importância que rouquidão persistente por mais de 15 dias seja investigada e descarte-se malignidade.

Outro tema em evidência na literatura otorrinolaringológica atualmente é o refluxo. Extremamente prevalente, parece participar da patogênese de uma série de distúrbios otorrinolaringológicos outrora atribuídos a outras etiologias. Apesar de esforços recentes, persistem dúvidas quanto à sua abordagem, sobretudo em relação ao diagnóstico. À medida que critérios mais bem definidos forem estabelecidos para o diagnóstico do RFL, melhores serão a indicação da conduta terapêutica e a avaliação do tratamento desses pacientes.

Pontos principais do capítulo

- As principais doenças congênitas da laringe são laringomalacia, paralisia de cordas vocais e estenose subglótica.
- As principais causas de laringites agudas são as infecciosas. Outras causas que devem ser pesquisadas são: abuso vocal (fonotrauma), alergia, exposição a agentes irritantes (cigarro, inalantes químicos) e refluxo faringolaríngeo.
- As laringites crônicas comumente apresentam-se com rouquidão, dispneia, dor e eventual perda de peso, devendo ser feito o diagnóstico diferencial com câncer de laringe.
- O refluxo vem sendo implicado na patogênese de uma série de distúrbios otorrinolaringológicos, incluindo laringite crônica, laringoespasmo, movimento paradoxal de pregas vocais, úlceras e granulomas de pregas vocais, globus faríngeo, halitose, entre outros. Contudo, melhores critérios diagnósticos são necessários para adequada abordagem desses pacientes.
- As lesões inflamatórias benignas das pregas vocais são também consideradas lesões fonotraumáticas da laringe. Os dois exemplos clássicos desse tipo de lesões são os nódulos vocais e o pólipo vocal.
- Na paralisia de prega vocal, os sintomas dependem da posição em que a prega se encontra paralisada e se o acometimento é uni ou bilateral. Enquanto a disfonia (voz fraca e soprosa), a aspiração durante a deglutição e a tosse fraca e ineficaz são frequentes na paralisia unilateral, nos casos de paralisia bilateral, o principal sintoma é a dispneia.

- O trauma da laringe é um evento raro, mas, quando ocorre, representa um desafio ao cirurgião, no sentido de garantir rapidamente uma via aérea, avaliar a presença de lesões associadas e evitar sequelas funcionais da laringe. A intubação orotraqueal deve ser evitada a todo custo, uma vez que pode causar avulsão de tecidos, laceração mucosa, falso trajeto ou completar uma desinserção laringotraqueal incipiente. A traqueostomia com anestesia local e sem hiperextensão cervical é a técnica de escolha.
- O tabagismo e o etilismo, sobretudo quando associados, constituem os principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de laringe. Os sintomas dependem do segmento laríngeo acometido e incluem: disfonia persistente, sensação de corpo estranho, dor laríngea ou otalgia, disfagia, odinofagia, hemoptise e dispneia. O índice de cura das lesões iniciais varia de 80 a 100%, fazendo do diagnóstico precoce um fator crucial no prognóstico desses tumores.

Referências bibliográficas

- Healey GB. Evluation of stridor. In: Healy GB (ed.). Common problems in pediatric otolaryngology. Chicago: Mosby-Year Book; 1990. p.359-65.
- Altman K, Wetmore R, Marsh R. Congenital airway abnormalities in patients requiring hospitalization. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1999;125:525-8.
- Bailey BJ, Johnson JT, Newlands SD (eds.). Head & neck surgery: otolaryngology. 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- Benjamin B. Congenital disorders of the larynx. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Drause CJ, Harker LA, Richardson MA, Schuller DE (eds.). Otolaryngology head neck surgery, vol. 5. St. Louis: Mosby; 1998. p.262-84.
- Grupta SK, Postma GN, Koufmann JA. Laryngitis. In: Bailey BJ, Johnson JT, Newlands SD (eds.). Head & neck surgery: otolaryngology. 4.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- Cummings CW, Thomas JR (eds.). Otolaryngology head & neck surgery. 4.ed. Philadelphia: Elsevier Health Science; 2005.

- Associação Médica Brasileira; Conselho Federal de Medicina. Bricks LF. 2002 Vacina contra Haemophilus influenzae do tipo B. Projeto Diretrizes; 2002.
- Tsuji DT, Sennes LU, Imamura R, Frizzarini R, Bento RF, Miniti A. Condutas práticas em laringologia. São Paulo: Fundação Otorrinolaringologia; 2005.
- Moraes-Filho JPP, Cecconello I, Gama-Rodrigues J, Castro LP, Henry MA, Meneghelli UG, et al. Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification, and management. Am J Gastroenterol. 2002;97(2):242-8.
- Figueiredo LAP, Jacob CE. Refluxo gastroesofágico em otorrinolaringologia. In: Campos CAH, Costa HO. Tratado de otorrinolaringologia. São Paulo: Roca; 2002. p. 509-23.
- Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the Committee on Speech, Voice, and Swallowing Disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;127(1):32-5.
- Crespo AN, Maunsell R. Lesões fonotraumáticas das pregas vocais. In: Campos CAH, Costa HO. Tratado de otorrinolaringologia. São Paulo: Roca; 2002. p. 421-9.
- Zeitels SM, Hillman RE, Bunting GW, Vaughn T. Reinke's edema: phonatory mechanisms and management strategies. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1997;106: 533-43.
- Rodrigues JIT, Tsuji DH, Oliveira RA, Bohadana SC, Sennes LU. Aspectos clínico-cirúrgicos do edema de Reinke. Rev Portuguesa ORL. 2001;39(3):293-300.
- Pontes PA, Gadelha MEC, Gonçalves MIR. Alterações estruturais mínimas da laringe. In: Pinho SMR. Fundamentos em fonoaudiologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p.65-71.
- Tsuji DH, Sennes LU, Chung D. Alterações estruturais mínimas das pregas vocais.
 In: Campos CAH, Costa HO. Tratado de otorrinolaringologia. São Paulo: Roca; 2002. p.430-9.
- Benninger MS, Gillen J, Altman JS. Changing etiology of vocal fold immobility. Laryngoscope. 1998;108:1346-50.
- Tsuji DH, Sennes LU, Imamura R. Tratamento cirúrgico da paralisia unilateral da laringe In: Campos CAH, Costa HD. Tratado de otorrinolaringologia. São Paulo: Roca; 2002. p.408-21.
- Thomé DC, Traumatismo da laringe. In: Caldas Neto S, Mello Júnior JF, Martins RHG, Costa SS (eds.). Tratado de otorrinolaringologia da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cervicofacial. 2.ed. São Paulo: Roca; 2011; p. 412-28.
- Globocan 2000. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 1.0. IARC CancerBase. n. 5. Lyon: IARC; 2001.
- Sennes LU, Cortina ACL, Tsuji DH, Ugadin HK, Romano FR, Imamura R. Tratamento cirúrgico dos carcinomas glóticos invasivos iniciais (T1 e T2). Rev Brasil Otorrinolaringol. 2000;66(3):243-8.
- Tsuji DH, Fukuda H, Kawasaki Y, Kawaida M, Kanzaki J. A clinical study on T1 glottic cancer treated by laser technique. Keio J Med. 1989;38(4):413-8.

Paralisia Facial Periférica

Ricardo Ferreira Bento Anna Carolina de Oliveira Fonseca Rubens Vuonno de Brito Neto

SUMÁRIO

Introdução, 193

Anatomia e fisiologia, 193

Fisiopatologia da lesão neural, 194

Exame do paciente com paralisia facial periférica, 194

Sintomas, 194

Sinais, 194

Classificação de House-Brackmann, 195

Topodiagnóstico, 195

Eletrodiagnóstico, 196

Testes laboratoriais, 197

Estudo por imagem, 197

Classificação, 197

Paralisia de Bell, 197

Síndrome de Melkersson-Rosenthal, 198

Traumáticas, 198

Infecciosas, 199

Metabólicas, 201

Referências bibliográficas, 201

Introdução

A paralisia facial é uma doença deformante com impacto importante na qualidade de vida do doente. A falta de movimentos e expressões de um dos lados da face, assim como as alterações no modo de falar e, sobretudo, a impossibilidade de usar a mímica facial constituem desde os primórdios da humanidade um dos desfiguramentos mais flagrantes. As questões psicológicas relacionadas com esta doença são de extrema importância para o homem, o qual, na maioria das vezes, altera o seu comportamento social em prejuízo do trabalho e da coexistência com aqueles que o rodeiam.

O nervo facial também é responsável por funções fisiológicas muito importantes, como o lacrimejamento e fechamento do olho, podendo acarretar, com a perda de tais funções, úlcera de córnea e a consequente cegueira. O reflexo do músculo do estribo, inervado por seu ramo estapediano, é o responsável pela proteção do ouvido interno contra sons de alta intensidade. O nervo corda do tímpano, outro ramo do nervo facial, é o responsável pela sensibilidade gustativa dos dois terços anteriores da língua e pela inervação motora da glândula submandibular e glândulas salivares menores. A movimentação voluntária e o tônus da musculatura da boca revestem-se de extrema importância, quer na alimentação, quer na ingestão de líquidos, e a perda desta função acarreta terríveis dificuldades ao processo alimentar. A estas funções, junta-se a sensibilidade tátil das regiões do pescoço, retroauricular e pavilhão auricular, que são inervadas sensitivamente por seu ramo cervical, importantes também na libido humana.

Em diversas situações o tempo de início do tratamento têm influencia sobre o prognóstico da doença. Deste modo, a paralisia facial deve ser considerada uma urgência, e tratada como tal pelo médico que fizer o primeiro atendimento.

Anatomia e fisiologia

O nervo facial VII par craniano é um nervo misto, 80% de suas fibras são motoras. No soalho do IV ventrículo, há o núcleo de origem, que é composto por quatro grupos celulares: o dorsomedial, o ventromedial, o intermediário e o lateral. Cada grupo inerva grupos musculares periféricos específicos.

Aproximadamente 7 mil neurofibrilas constituem as fibras nervosas do nervo facial e estão reunidas em um cilindro eixo envolvido por uma tênue bainha de mielina.

No segmento pontino, o facial não fornece nenhum ramo. Esse nervo apresenta os seguintes ramos intrapetrosos que serão importantes no diagnóstico topográfico da lesão:

Nervo petroso superficial maior: é o primeiro dos ramos que o VII par fornece. Deixa o facial na região do gânglio geniculado e, sempre em linha reta, atinge o sulco que tem o mesmo nome. Esse ramo, junto com o nervo petroso profundo e um ramo simpático do plexo carotidiano, constituem o nervo vidiano, encarregado de conduzir as fibras parassimpáticas, o vaso dilatador e o secretor para a glândula lacrimal e para as glândulas palatinas e nasais.

- Ramo do estapédio: emerge do facial próximo à eminência piramidal indo ao músculo do estribo, responsável pelos movimentos da excursão do estribo.
- Nervo corda do tímpano: deixa o facial a 5 mm do forame estilomastóideo pela face externa, penetra em um pequeno canal chegando até a caixa timpânica, passa sobre a longa apófise da bigorna indo ao espaço laterofaríngeo, onde se incorpora com o nervo lingual. O nervo corda do tímpano e o nervo lingual são responsáveis pela inervação gustativa (paladar) da mucosa dos dois terços anteriores da língua e palato. Cabe também ao corda do tímpano levar os impulsos vasodilatadores secretores às glândulas salivares sublinguais e submandibulares.
- Ramos extrapetrosos: logo ao deixar o forame estilomastóideo fornece os seguintes ramos:
- Ramos sensitivos para a membrana timpânica, meato acústico externo e pavilhão da orelha (zona de Ramsay-Hunt).
- Ramos motores para os músculos auricular posterior, occipital e estilóideo, ventre posterior do digástrico, músculos mímicos da face e para o cuticular.

Fisiopatologia da lesão neural

A degeneração Walleriana é alteração histopatológica do nervo facial que determina o prognóstico da lesão nervosa. Ocorre entre 15 e 20 dias após a lesão e caracteriza-se pelo edema das células de Schwann e rompimento da bainha de mielina por fagocitose. Após a degeneração walleriana, a mielina e os restos axonioplasmáticos são absorvidos por macrófagos e as células de Schwann perdem o arranjo linear, tornando-se separadas umas das outras.

A degeneração walleriana nunca será completa e sempre haverá sequela funcional. Se encontrar uma situação de neuropraxia, é possível a reversão do quadro antes que a degeneração walleriana seja por regressão espontânea ou tratamento clínico ou cirúrgico (antes do 20º dia de instalação da paralisia).

Exame do paciente com paralisia facial periférica

O otorrinolaringologista deve cuidar do exame do VII e do VIII pares e em colaboração com o neurologista dos pares vizinhos do facial. Também colaboram o neurofisiologista na realização das provas de estímulo elétrico, o radiologista e o patologista clínico.

Sintomas

Os pacientes com paralisia facial apresentam queixas objetivas, principalmente se a paralisia estiver relacionada com traumatismo direto ou indireto sobre o facial. Frequentemente, relatam que do lado paralisado observam ou sentem:

 Ardor no olho: bastante incômodo relacionado com a ausência do movimento de piscar.

- Lacrimejamento: presença de muita lágrima ou, ao contrário, a ausência.
 - Impossibilidade de assoviar ou soprar.
- Boca: desviada para o lado oposto com quase impossibilidade de conter líquidos.
- Otalgia: às vezes intensa na zona de Ramsay-Hunt, surgindo com frequência antes do aparecimento da paralisia.
- Sorriso: sempre muito prejudicado e a falta de expressão facial da metade paralisada constitui a maior preocupação dos pacientes.

Sinais

A paralisia facial unilateral é facilmente diagnosticada em virtude da assimetria da face e, de acordo com as funções do facial, pode-se observar (Figuras 1 e 2):

- Sinais relacionados com a função motora:
- O predomínio dos músculos da face do lado normal levando ao desvio dos traços fisionômicos para este lado.
- Não são observadas as rugas e sulcos do lado paralisado.
- Não há formação de rugas na testa à ordem para que o paciente execute o movimento de franzir a testa.
- Lagoftalmo: o paciente não consegue fechar o olho do lado paralisado.
- Sinal de Legendre: a contração do orbicular da pálpebra está diminuída do lado paralisado e este é observado pelo examinador quando pede ao paciente para fechar os olhos.
- A asa do nariz: não se eleva na inspiração como ocorre com a asa do nariz do lado normal.
- Sinal de Bell: é a rotação do globo ocular para cima, do lado paralisado, observada quando se ordena ao paciente fechar os olhos.
- A assimetria da comissura labial: observada em repouso e se acentua mais quando se pede ao paciente para abrir a boca, mostrar os dentes ou sorrir. Observa-se melhor esse desvio medindo o ângulo de inclinação da comissura oral, que poderá ser feito por fotografias periódicas ou medição.
 - Sinais relacionados com a função reflexa:
- Uma vez que o nervo facial faz parte, como via eferente de vários reflexos, pode-se observar:
- Reflexo trigêmeo-facial: percutindo-se entre as sobrancelhas deverá ocorrer a contração dos orbiculares das pálpebras e o consequente fechamento dos olhos, porém, não se observa o fechamento do olho do lado paralisado, uma vez que a via eferente (facial) não está íntegra.
- Reflexo trigêmeo-palpebral: ao estímulo doloroso da face ou do globo ocular, não se observa o fechamento do olho do lado da paralisia. A via aferente é representada pelo trigêmeo.

Todos estes sinais e sintomas têm valor para o diagnóstico e o prognóstico das paralisias relacionadas com o facial e deverão ser pesquisados conforme a possibilidade de cada caso.



Figura 1. Paciente mostrando sinal de Bell.



■ Figura 2. Paciente com paralisia facial periférica esquerda (três andares da face paralizados).

Sinais relacionados com a função sensorial (gustativa) e parassimpática (secretora) serão estudados a seguir em conjunto com o chamado topodiagnóstico.

A avaliação clínica do grau de paralisia facial é difícil por ser um dado subjetivo e que difere de examinador para examinador. Diversos autores propuseram formas objetivas de quantificação da paralisia, como medições de distância de pontos da face em repouso ou em movimento, porém todos com problemas técnicos e de dificuldade de realização.

Atualmente, utiliza-se a classificação de House-Brackmann para a quantificação da paralisia facial que é o método subjetivo mais utilizado na literatura mundial.

Classificação de House-Brackmann

Solicita-se que o paciente force o máximo possível o movimento solicitado quando for o caso.

Compara-se com o lado não paralisado.

Grau I (função parcial normal):

- Aparência geral: normal.
- Face em repouso: simétrica.
- Movimento da testa: normal com função excelente e simétrica.
 - Fechamento ocular: fechamento normal e simétrico.
 - Boca/sorriso: normal e simétrica.
 - Sincinesia/contratura/espasmo: nenhum.
 - Grau II (disfunção leve):
 - Aparência geral: leve fraqueza em inspeção próxima.
 - Face em repouso: simétrica.
- Movimento da testa: moderada à boa função, levemente assimétrica.
 - Fechamento ocular completo com mínimo esforço.
 - Boca/sorriso: levemente assimétrica.
- Sincinesia/contratura/espasmo: às vezes, discreta sincinesia sem espasmo ou contratura.
 - Grau III (disfunção moderada):
- Aparência geral: óbvia porém não desfigurante diferença entre os dois lados.
 - Face em repouso: simétrica.
 - Movimento da testa: pouca a moderada, assimétrica.
 - Fechamento ocular: completo com máximo esforço.
- Boca/sorriso: levemente assimétrica com máximo esforço.
- Sincinesia/contratura/espasmo: sincenesia contratura e ou espasmo óbvios, mas não desfigurantes.
 - Grau IV (disfunção moderadamente severa):
- Aparência geral: óbvia e desfigurante diferença entre os dois lados.
 - Face em repouso: simétrica.
 - Movimento da testa: nenhum.
- Fechamento ocular: incompleto com máximo esforço.
 - Boca/sorriso: assimétrica com máximo esforço.
- Sincinesia/contratura/espasmo: sincinesia contratura e ou espasmo desfigurantes ou severos o suficiente para interferir na função.
 - Grau V (disfunção severa):
 - Aparência geral: movimento discrepante perceptível.
 - Face em repouso: assimétrica.
 - Movimento da testa: nenhum.
- Fechamento ocular: incompleto com máximo esforço.
 - Boca/sorriso: leve movimento.
- Sincinesia/contratura/espasmo: sincinesia contratura e ou espasmo usualmente ausentes.
 - Grau VI (disfunção total):
 - Aparência geral: nenhum movimento.
 - Face em repouso: assimétrica.
 - Movimento da testa: nenhum.
 - Fechamento ocular: nenhum movimento.
 - Boca/sorriso: nenhum movimento.
 - Sincinesia/contratura/espasmo: sem movimento.

Topodiagnóstico

O topodiagnóstico baseia-se no conhecimento do trajeto do facial, assim como em quais segmentos ele emite seus ramos, aliado ao conhecimento das funções destes mesmos ramos.

Paralisias centrais

É importante no diagnóstico a lembrança da inervação cruzada para o músculo da parte superior do orbicular da pálpebra e do superciliar. As paralisias centrais são contralaterais, isto é, ocorrem no lado oposto ao da lesão. Outra característica da paralisia central é o acometimento apenas dos músculos da metade inferior da face, poupando os da metade superior.

Paralisias periféricas

As paralisias relacionadas com o núcleo do facial e abaixo dele são chamadas periféricas. Em relação ao núcleo, merece destaque a inflamação e os traumas, que frequentemente comprometem também o abducente (intimamente relacionado neste segmento) e que podem levar a uma paralisia do facial. É importante nessa situação a pesquisa dos reflexos e se o reflexo da córnea e o estapedial não são vistos do lado paralisado; outros como a secreção salivar, o lacrimejamento, a sensação gustativa da mucosa dos dois terços anteriores da língua estão presentes, pois o nervo intermédio se agrega ao facial abaixo do núcleo.

Nas paralisias relacionadas com os segmentos intratemporais, é grande a contribuição do topodiagnóstico, pois há uma relação bastante estreita entre o facial, o nervo intermédio e o VIII e dessa relação várias informações são obtidas:

- A função vestibular: penetrando no meato acústico interno em companhia do acústico, compreende-se facilmente a importância de se obter informações sobre o facial pelo VIII par. O comprometimento do facial por tumores, processos inflamatórios e vasculares, nesse segmento, pode alterar também as provas de função vestibular. Os pacientes com paralisia facial frequentemente apresentam também queixas de vertigem, desequilíbrio, às vezes zumbidos, e nos últimos anos com o advento da descompressão total, cresceu ainda mais o interesse sobre os exames que informam sobre as condições do facial nos segmentos meatal e labiríntico e o estudo da função vestibular constitui rotina para o otologista.
- O lacrimejamento: a presença de lágrima é o sinal mais importante e fidedigno para localizar o segmento comprometido do facial. É de fácil observação e não requer mais de 5 a 10 minutos para ser realizado. O nervo petroso superficial maior, deixando o facial (no primeiro ramo) na altura do gânglio geniculado é o encarregado de levar à glândula lacrimal as fibras parassimpáticas responsáveis pelo estímulo e, consequentemente, pela formação da lágrima. Espera-se que todo doente com paralisia facial periférica, com lacrimejamento diminuído ou ausente tenha comprometimento do facial na altura do gânglio geniculado (como ocorre na síndrome de Ramsay-Hunt ou em fraturas que atinjam este segmento), ou o agente etiológico da paralisia facial está acima deste segmento, como no neuroma de acústico e nas fraturas cujas

linhas passem acima do gânglio geniculado. A confirmação ou não do lacrimejamento é facilmente obtida pelo teste do lacrimejamento. O teste é realizado colocando-se uma fita de papel filtro de 10 cm de comprimento e 5 mm de largura no fundo do saco conjuntival (terço médio) das pálpebras inferiores. A via aferente é representada pelo trigêmeo e o papel filtro agindo como irritante para a córnea ou pela excitação do reflexo nasolacrimal tocando-se a mucosa nasal (com um estilete), enquanto a via eferente é representada pelo nervo petroso superficial maior e a presença, diminuição ou ausência de lágrima do lado paralisado é expressa pela umidade do papel de filtro.

- O reflexo do estapédio: os estímulos sonoros intensos levam à contratura do músculo do estribo e a via aferente é representada pelo ramo coclear do VIII par, enquanto a via eferente pelo nervo estapédico do facial. Com o emprego do impedanciômetro a pesquisa do reflexo do músculo do estribo passou a ser um elemento importante no topodiagnóstico das lesões do facial, pois trata-se de um método objetivo. O aparecimento do reflexo em um caso de paralisia facial periférica, em que o exame anterior revelou sua ausência, pode significar uma evolução favorável.
- O paladar e o fluxo salivar: o nervo facial, através do nervo corda do tímpano, é o encarregado da função sensorial gustativa da mucosa dos terços anteriores da língua e do palato, assim como é o responsável pela condição dos estímulos vasodilatadores secretores das glândulas salivares submandibular e sublingual. Assim sendo, as lesões do facial acima da emergência da corda do tímpano deverão alterar estas funções. A função gustativa pode ser pesquisada colocando-se açúcar, limão, sal etc. sobre a mucosa da metade de um dos lados da língua, e o paciente dirá sobre a sensação ou não do referido sabor em cada um dos lados da língua. O fluxo salivar foi sistematizado por Blatt e consiste na colocação de um delicado tubo de polietileno no canal de Warton e para produção do estímulo emprega-se limão (o paciente deve chupar), enquanto o fluxo salivar é colhido e medido.

Os testes mais úteis e mais utilizados são o do lacrimejamento e o reflexo do músculo do estribo.

Eletrodiagnóstico

Uma vez que a fibra nervosa somente conduz estímulos elétricos, várias tentativas baseadas nesse ensinamento da fisiologia são empregados para se obter informações sobre o VII par nas paralisias faciais periféricas com o objetivo de averiguar as funções importantíssimas deste nervo. São usados principalmente:

■ Eletroneurografia ou eletromiografia evocada: Ugo Fisch e Esslen sistematizaram o emprego da eletroneurografia no estudo no prognóstico, assim como na conduta a ser estabelecida para as paralisias faciais periféricas. Na eletroneurografia, o nervo facial é estimulado junto ao forame estilomastóideo e os potenciais de ação globais do nervo são registrados pelos eletrodos de superfície colocados na face. É um exame que pode ser realizado a par-

tir de 48 horas após a paralisia facial ter se instalado e esta precocidade é uma de suas características. Informando sobre a percentagem aproximada das fibras em degeneração, ou já degeneradas, permite que o prognóstico da paralisia facial seja estabelecido. A presença de um potencial evocado bifásico caracteriza a contração muscular e é muito importante comparar a percentagem de amplitude do potencial de ação do lado normal com o lado paralisado. O potencial de ação apresentando redução de 90% em relação ao lado normal, sobretudo se esta redução for observada nos primeiros 10 dias após instalada a paralisia facial, é indicativa de mau prognóstico e, ao contrário, os casos que não atingirem essa percentagem tem maior chance de evoluir satisfatoriamente.

■ Eletromiografia (EMG): é usada para determinar a atividade elétrica das fibras musculares por meio de uma agulha (eletródio) aplicada no músculo, com a finalidade de registrar os potenciais de ação de unidade motora polifásicas de longa duração e baixa amplitude, indicativos de regeneração. O registro pela EMG da presença de fibrilação muscular significa degeneração waleriana total ou parcial dos axônios no tronco do nervo. Como a fibrilação muscular somente surge a partir do décimo ou mais dias de instalada a paralisia, não pode ser empregada para diagnóstico da paralisia facial de curto prazo.

Na fase aguda (urgência), o teste mais utilizado é a eletroneurografia.

Testes laboratoriais

Avaliações por sorologias e exames laboratoriais devem ser orientadas pela história clínica do paciente. Os testes mais frequentemente solicitadas são: hemograma, coagulograma, glicemia, TGO, TGP, ureia, creatinina, colesterol total e frações, triglicérides, TSH, THL, VDRL, FTA, ABS, sorologias (Lyme, HIV 1 e 2, mononucleose, citomegalovírus).

Estudo por imagem

Os exames de imagem mais utilizados são a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM).

A TC evidencia os canais do nervo facial nos seus segmentos intratemporais. Recomenda-se a TC para avaliação de alterações congênitas, colesteatoma e traumas.

A RM permite a avaliação do próprio nervo, sendo superior à TC na avaliação de processos inflamatórios e tumorais do nervo.

Classificação

Classifica-se paralisia facial periférica de acordo com a etiologia, e relacionando-as em ordem decrescente de maior incidência em nosso meio:

- Idiopáticas
- 2. Traumáticas
- 3. Infecciosas

- 4. Tumorais
- 5. Metabólicas
- 6. Congênitas
- 7. Vasculares
- 8. Tóxicasz

Paralisia de Bell

Paralisia de Bell, também conhecida como paralisia a frigore, paralisia reumática, paralisia idiopática ou ainda isquêmica. As paralisias faciais de aparecimento súbito eram sempre classificadas como a paralisia de Bell e a esta atitude cômoda se opõem os estudiosos do nervo facial, uma vez que a paralisia de Bell deve ser diagnóstico de exclusão. É uma paralisia de aparecimento rápido, do tipo neurônio motor inferior, afetando um dos lados da face, sem evidência de doença do ouvido e sem evidência de outra doença neurológica.

Os critérios mínimos para o diagnóstico de Bell são:

- Paralisia ou paresia de todos os grupos musculares de um lado da face.
 - Aparecimento súbito.
- Ausência de sinais de doença do sistema nervoso central.
- Ausência de sinais de doenças do ângulo pontocerebelar.
- A etiologia é desconhecida, mas um distúrbio vascular dentro do canal de Falópio é capaz de levar ao edema e à compressão do nervo facial. Há uma tendência em aceitar o vírus do herpes simples como o mais provável responsável pelo aparecimento da paralisia de Bell. Esta neurite do facial passaria despercebida se não fosse a localização dentro de um túnel tão longo como é o canal de Falópio, que impede a expansão edematosa do facial sem comprimir as fibras nervosas e a vascularização, fatores responsáveis pelo aparecimento da paralisia.

Sintomas como desvio da boca para o lado oposto, a impossibilidade de franzir a testa e de fechar o olho do lado da paralisia, o aparecimento súbito e o desfiguramento que surge sem nenhuma razão aparente, fazem com que estes pacientes procurem os especialistas na esperança de que alguma coisa possa ser feita e movimentos e expressões da face possam ser recuperados. O examinador percebe o desaparecimento de rugas e sulcos do lado da paralisia, assim como uma série de outros sinais que podem ser pesquisados. A eletroneurografia é uma excelente maneira de se estabelecer o prognóstico evolutivo na paralisia de Bell. As provas de topodiagnóstico, sobretudo a pesquisa do reflexo do estapédio, também têm valor prognóstico para a paralisia facial de Bell.

Tratamento

A maioria dos doentes com paralisia de Bell, aproximadamente 80%, evolui bem, com cura espontânea em cerca de 3 a 8 semanas.

O tratamento clínico é empírico e atualmente preconiza se o uso de dexametasona e aciclovir nos casos com tempo de evolução menor ou igual a 5 dias. Dexametasona: 8 mg/dia, por 10 dias e mais 10 dias em esquema de retirada.

Aciclovir: 2 g/dia, por 10 dias.

Além disso, outras medidas não devem ser esquecidas, como a proteção do globo ocular pelo emprego de colírio três a quatro vezes ao dia ou até mesmo realizando a imobilização com tampão quando surgem problemas com a córnea. É sempre útil o emprego de tranquilizantes e a adequada explicação ao paciente sobre a doença, ressaltando a boa chance que ele tem de recuperar movimentos e expressões do rosto e deixando claro que esta afirmação apoia-se em uma série de exames e testes que permitiram estabelecer, com segurança, o prognóstico para a paralisia que tanto o preocupa. A orientação e o acompanhamento por fisioterapeuta ou fonoterapeuta especializado constitui importante elemento na reabilitação facial.

A eletroneurografia quando sugerir bom prognóstico, o paciente deve ser seguido com exames pelo menos a cada sete dias até a terceira ou quarta semanas. Um pequeno número destes pacientes, aproximadamente 10%, ao contrário, apresenta sinais de degeneração do facial acima de 90% pela eletroneurografia e devem ser encaminhados para a descompressão cirúrgica do nervo facial.

Síndrome de Melkersson-Rosenthal

Síndrome descrita por Melkersson e Rosenthal é de etiologia desconhecida.

Características:

- Paralisia facial periférica de início súbito
- Paralisias recidivantes
- Edema na hemiface paralisada ou nos lábios, que pode preceder, acompanhar ou suceder a paralisia em meses ou anos
 - Língua plicata ou fissurada
 - História familiar por vezes presente
- Grande preferência por pacientes do sexo feminino (80%)
- Normalmente a primeira aparição é entre a terceira ou quarta década
- É comum encontrar casos nos quais somente uma ou algumas das características descritas são encontradas.

Tratamento

Semelhante ao da paralisia de Bell. Utiliza-se em alguns casos a descompressão do nervo facial profilaticamente para evitar recidivas.

Prognóstico

É favorável na maioria dos casos havendo remissão completa. Normalmente, há permanência de sequelas piores a cada recidiva.

Traumáticas

O nervo facial é o par craniano mais atingido por traumas. Isto se deve ao seu longo trecho intracanal que favorece a lesão traumática compressiva, principalmente nos traumas de crânio que produzem fraturas do osso temporal.

As paralisias faciais traumáticas têm se tornado importantes dada a etiologia, que pode ser prevenida, e o tratamento, que está bem estabelecido.

Fraturas

As fraturas são as causas mais comuns de paralisia facial traumática; destas, 96% são de osso temporal e o restante de ossos da face. No Brasil, os acidentes automobilísticos e, principalmente, os de motocicletas são os principais causadores, seguidos pelas quedas.

Raramente seccionam totalmente o nervo. 60% causam compressão, 35% apresentam pequenas espículas ósseas que lesam o nervo e somente 5% causam perda de substância do nervo ou secção total.

Quanto ao tempo de instalação após o trauma, a paralisia pode ser imediata ou tardia. As imediatas se instalam em até 72 horas do trauma e as tardias, dias após. As imediatas têm prognóstico pior. As tardias são normalmente causadas por compressão de sangramento intracanal ou por retenção de retorno venoso e regridem espontaneamente.

As fraturas do osso temporal podem ser classificadas quanto à localização em longitudinais, transversas ou cominutivas.

As fraturas longitudinais são as mais comuns (85%) e geralmente lesam o nervo nas proximidades do gânglio geniculado, antes da emergência do nervo petroso superficial maior ou ao nível do segmento timpânico. São resultantes de traumas temporoparietais, causando uma linha de fratura que corre paralela ao eixo longo do osso temporal. Normalmente, o conduto auditivo externo está envolvido, mas o bloco labiríntico preservado. Clinicamente, pode apresentar otorragia, proveniente do ouvido médio por perfuração timpânica, causando hipoacusia do tipo condutivo, pelo hemotímpano ou por algum deslocamento ossicular (normalmente a bigorna).

As fraturas transversas são raras (10%). O traço de fratura é transversal ao eixo longo do osso temporal e são resultantes de traumas na região occipital. Normalmente, o bloco labiríntico está envolvido causando, portanto disacusias neurossensoriais. O nervo pode ser afetado em qualquer dos seus segmentos. As fraturas transversas são mais graves e de pior prognóstico do que as longitudinais e estão na maioria das vezes acompanhadas de outras lesões intracranianas.

As fraturas cominutivas são as mais graves e acometem vários pontos do canal de falópio com disacusia neurossensorial profunda na maioria das vezes.

Os ossos da face, que quando fraturados lesam o nervo facial, são o maxilar e o mandibular e normalmente causam paralisia segmentar por lesões isoladas de ramos do nervo.

É excepcional encontrar secção completa do nervo em casos de fratura, normalmente encontram-se compressão e, nos casos piores, secções parciais. O tratamento das paralisias faciais por fraturas se fará de acordo com a gravidade da lesão avaliada pelo estudo elétrico da condutibilidade nervosa. Nos casos de comprometimento menor que 90%, em relação ao lado normal, preconizase tratamento clínico com dexametasona 8 mg/dia, no adulto, além dos cuidados oculares e fisioterápicos já citados na paralisia de Bell. Deve-se prosseguir com o exame a cada seis dias e, se houver evolução da degeneração para 90% ou mais, deve-se proceder a uma descompressão total do nervo.

Tratamento

A cirurgia deve ser realizada no menor espaço de tempo possível após o trauma e não deve haver dúvidas nos casos em que o exame elétrico mostrar sinais de degeneração waleriana. A via de escolha vai depender do topodiagnóstico, porém se o lacrimejamento estiver alterado, os três segmentos do nervo devem ser explorados, pois pode haver fraturas múltiplas. Quando o lacrimejamento for normal, pode-se explorar somente o segmento infrageniculado.

A paralisia pode instalar-se dias após a fratura, sendo denominada tardia. Nestes casos, o prognóstico normalmente é melhor, porém para efeito de tratamento, a indicação é semelhante à dos outros casos, isto é, a indicação cirúrgica será de acordo com a eletroneurografia.

Projétil de arma de fogo

Representam em nosso meio a segunda etiologia mais comum das paralisias traumáticas, das quais aproximadamente 60% são por tentativa de suicídio.

Ao contrário das fraturas, este tipo de lesão normalmente leva à secção total ou parcial do nervo; muito raramente, a lesão é compressiva pela fratura do rochedo temporal causada pelo projétil.

Tratamento

Há indicação formal de imediata exploração cirúrgica total do canal de falópio e reparação das lesões, após avaliação por angiotomografia.

O prognóstico, tal como o das fraturas, é diretamente proporcional ao tempo entre a lesão e a reparação.

Ferimentos corto-contusos da face

Ocorrem por lesões de objetos cortantes nas partes moles da face, principalmente por vidros ou armas brancas. A lesão normalmente é segmentar e o tratamento reparador deve ser efetuado o mais brevemente possível.

Traumas de parto

A paralisia facial no recém-nascido é traumática ou congênita.

Cabe um diagnóstico diferencial entre trauma de parto por fórceps ou por compressão do rosto do feto no canal de parto, ou pela posição fetal durante parte da gestação, na qual os membros venham a comprimir a face. Nestes casos, são visíveis as alterações na face ou no crânio da criança. O fórceps alto vem sendo cada vez menos utilizado e as compressões transitórias regridem espontaneamente alguns dias após o parto. Não sendo relatada nenhuma causa aparente durante o parto, deve-se suspeitar de malformação congênita.

latrogênicas

Podem ser deliberadas ou inadvertidas. As deliberadas são aquelas em que, na vigência de uma doença que envolva também o nervo, um tumor por exemplo, o cirurgião seja obrigado a lesar o nervo para tratar a doença.

As inadvertidas são aquelas em que durante uma cirurgia nas proximidades do nervo este é lesado. Na experiência dos autores, as cirurgias otológicas são as que mais causam paralisias iatrogênicas e em geral inadvertidas (46%), seguida pelas neurocirurgias (34%), pelas cirurgias de glândulas salivares (15%) e pelas cirurgias plásticas (5%). As inadvertidas são extremamente graves e causam grandes traumas para o paciente e para o cirurgião. Um perfeito conhecimento da anatomia do facial deve ser desenvolvido para o cirurgião que atua na região do nervo facial.

Tratamento

O tratamento deve ser sempre imediato. A reparação da lesão deve ser no mesmo ato cirúrgico. No caso de dúvida de que houve lesão (inadvertida), o nervo sempre deve ser reexplorado imediatamente para possível reparação.

Infecciosas

Virais

As virais se confundem, caso não haja identificação do vírus clinicamente, com a paralisia de Bell, sendo mesmo, segundo alguns autores, a etiologia da paralisia tipo Bell.

Alguns tipos de herpes dão quadros clínicos típicos. O herpes-zóster causa a chamada síndrome de Ramsay Hunt, descrita pelo autor em 1907. É causada por um vírus filtrável, o mesmo da varicela.

Clinicamente se apresenta como um quadro de paralisia facial súbita que é precedida (25% dos casos), sucedida (25%) ou surgindo simultaneamente (50%) com as vesículas herpéticas no pavilhão auditivo e/ou no conduto auditivo externo, acompanhado de forte dor local (Figura 3). Os casos de aparecimento simultâneo ou após a paralisia são de melhor prognóstico. Em muitos casos, há sintomas cocleares e vestibulares (hipoacusia e vertigens) evidenciando invasão pelo herpes do nervo cocleovestibular. Outros pares cranianos (principalmente o trigêmeo) podem estar também envolvidos. Os achados eletrofisiológicos são semelhantes aos da paralisia de Bell, porém com maior porcentagem (52%) de aparecimento de degeneração nervosa acima de 90% das fibras.

Nesta síndrome, os pacientes apresentam maior risco de desenvolver degeneração completa do nervo. Somente em torno de 20% dos pacientes tem recuperação total.

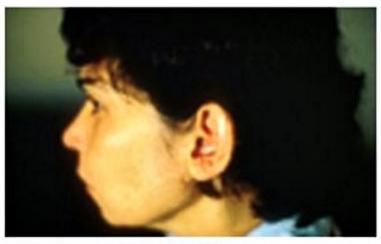


Figura 3. Vesículas bolhosas herpéticas no pavilhão auditivo na síndrome de Ramsay-Hunt.

Tratamento

O tratamento clínico que preconizado é semelhante ao da paralisia de Bell.

O prognóstico é semelhante ao da paralisia de Bell com maior prevalência de sequelas.

Outras doenças virais nas quais são relatados casos de paralisia facial são caxumba, mononucleose, herpes simples e varicela.

Na aids, mais de 70% dos doentes desenvolvem complicações neurológicas, sendo que 20% neuropatias periféricas e em apenas 3% os pares cranianos são afetados.

Os doentes com aids têm maior chance de desenvolver paralisia facial, tanto pela maior incidência de complicações neurológicas como pela chance de contrair infecções por outros agentes. A paralisia pode se desenvolver pela ação direta do vírus ou secundária à imunodeficiência, que leva ao reaparecimento de vírus latentes. O prognóstico da paralisia facial em aidéticos é o mesmo da população em geral. Em pacientes de grupo de risco, o surgimento de paralisia facial pode ser considerado um sinal clínico de soroconversão.

Bacterianas Inespecíficas

O nervo facial é sujeito a paralisias por infecções agudas ou crônicas.

É encontrada paralisia facial por otite média aguda principalmente em crianças, não somente pela frequência maior da doença nesta idade, mas também pela maior possibilidade de disseminação da infecção na segunda porção do nervo facial (trecho timpânico) no qual o canal é mais delgado. Está relacionada a otites em geral, agudas, crônicas, secretoras ou mastoidites. Essa relação ocorre em 3% dos casos.

A fisiopatologia da paralisia facial por infecção bacteriana pode ser por disseminação direta da infecção por deiscência do canal de Falópio, pelo nervo corda do tímpano, estapediano ou ainda via conexões vasculares entre o canal de Falópio e a mastoide.

Histologicamente, na otite média aguda encontra-se um quadro típico de neurite com congestão vascular e edema no tecido perineural que resultam em alterações funcionais. Essas alterações poderiam advir de uma isquemia pela congestão vascular ou compressão direta pelo edema. Já na otite média crônica, há osteíte e com a absorção óssea criam-se microabcessos intracanal, levando tecido de granulação e edema causando compressão. Há ainda a possibilidade de neurite infecciosa pelo agente infeccioso em atividade.

O quadro clínico da paralisia facial em vigência de otite média aguda é de início de paresia facial que vai evoluindo lentamente em dias e que pode nem se tornar completa. O diagnóstico é clínico e o tratamento é o mesmo dispensado à otite média aguda, mas sempre acompanhado de paracentese para aliviar a secreção do ouvido médio. O prognóstico é muito favorável e não há casos em que foi necessária qualquer outra intervenção.

Específicas

As principais infecções bacterianas específicas que causam paralisia facial são a tuberculose e a lues.

Formas raras de paralisia facial devem ser consideradas no diagnóstico diferencial. A tuberculose de osso temporal quase invariavelmente causa paralisia facial. Sempre que se tem um paciente, principalmente criança, com sinais de otite média crônica e paralisia facial deve ser afastada a possibilidade de tuberculose de ouvido. O tratamento cirúrgico juntamente com o tratamento clínico deve ser realizado para limpeza da osteomielite.

Quanto à lues, é uma forma mais rara ainda e quando se manifesta é na forma quaternária (neurolues) que invariavelmente está afetando outras partes do sistema nervoso.

Doença de Lyme

A doença de Lyme é uma doença infecciosa causada por uma espiroqueta, a Borrelia burgdorferi cujo vetor é um carrapato Ixodes dammini (no Brasil). Esta doença tem três fases, a primeira apresenta eritema migrans; na segunda, que ocorre semanas ou meses depois, o desenvolvimento de alterações neurológicas, como meningites de repetição ou neuropatias periféricas; e, na terceira fase, artrite de grandes articulações, déficits neurológicos e distúrbios mentais.

Cerca de 10% dos pacientes tem paralisia facial e hipoacusia. A paralisia pode ser uni ou bilateral e pode ser a única alteração nervosa. Em geral, regride totalmente, mas podem permanecer sequelas. O tratamento é com ceftriaxona 2 g/dia, EV, por 14 dias.

O diagnóstico é clínico e por dosagem de anticorpos das classes IgM e IgG contra Borrelia. Na população sadia, cerca de 2 a 10% tem sorologia positiva sendo que estes níveis chegam a 45% na população rural. Depende muito do antígeno utilizado nos testes. O antígeno Wh, que é feito do extrato de Borrelia, tem alta positividade, enquanto o antígeno F extraído do flagelo, tem baixa positividade. Vale salientar a possibilidade de alguns casos diagnosticados como Bell serem, na realidade, causados pela Borrelia burgdorferi. É um ponto que permanece em discussão.

Metabólicas

Diabete melito

Muitos são os autores que correlacionaram o diabete com paralisia de nervos cranianos. O diabete pode afetar os nervos periféricos apresentando alterações microangiopáticas similares às que ocorrem na pele, retina e rins, porém a incidência de paralisia em diabéticos é similar à da população em geral, segundo estudos realizados pelos autores.

Hipotireoidismo

Uma complicação neurológica do hipotireoidismo é o mixedema. A alteração do nervo auditivo é até certo ponto comum, porém a do nervo facial é rara. Ela se dá devido à infiltração mixedematosa e edema do nervo, e a descompressão pode estar indicada em alguns casos como ocorre na síndrome do túnel do carpo.

Gravidez

Paralisia facial é uma alteração neurológica que pode ocorrer na gravidez. Sua incidência na população grávida é maior do que na população em geral (3/1). Como etiologia, são sugeridos vários fatores: alterações hormonais (alteração de estrogênio e progesterona), hipercoagulabilidade, doença autoimune (imunodepressão na gravidez reativaria herpes simples), avitaminose, alterações vasculares (espasmos e microtromboses) e retenção de líquidos. Parece ser esta última a causa mais aceita. O prognóstico é bom e o tratamento é semelhante ao da paralisia de Bell.

Vasculares

São formas incomuns de paralisias faciais que ocorrem na periarterite nodosa, tumores vasculares, vasculites autoimunes, arterite temporal, púrpura trombocitopênica trombótica, na granulomatose de Wegener e na síndrome de Heerfordt ou sarcoidose de Boeck. Patologicamente, essas lesões mostram vasculite e granuloma necrotizante. A conduta é baseada no tratamento da síndrome.

Tóxicas

Igualmente são formas de paralisia facial raras que se apresentam geralmente de forma bilateral encontradas na administração de drogas que causam imunossupressão ou alterações vasculares. É mais encontrada em pacientes em tratamento quimioterápico.

Referências bibliográficas

- Austin JR, Peskind SP, Austin SG, Rice DH. Idiopathic facial nerve paralysis: a randomized double blind controlled study of placebo versus prednisone. Laryngoscope. 1993;103:1326-33.
- Bento RF, Miniti A, Marone SAM. Tratado de Otologia. São Paulo: EDUSP; 1998.
- Bento RF, Bogar P, Neto SC, Marone S, Miniti A. Espasmo hemifacial dez anos de experiência. Rev Bras Otorrinolaringologia. 1991;57(3):105-9.
- Bleicher JN, Hamiel S, Gengler JS. A survery of facial palsy; etiology and incidence. ENT. 1996;75:355-8.
- Burgess R, Bale JF, Michaels L, Smith RJ. Polymerase chain reaction amplification of herpes simples viral DNA from geniculate ganglion of a patient with Bell's palsy. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1994;103:775-9.
- İkeda M, Lijima M, Kukimoto N, Kuga M. Plasma endothelium level in the acute stage of Bell's palsy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1996;22:849-52.
- Matsumota Y, Pulec JP, Yanaghiara MJ. Facial nerve biopsy for Etiologic clarification of Bell's palsy. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1988;97(137):22-7.
- Miniti A, Bento RF, Butugan O. Otorrinolaringologia Clínica e Cirúrgica. 2. ed. Rio de Janeiro; Atheneu, 2000.
- Murakami S, Yanaghiara N, Doi T, Hato N. Role of herpes simplex infection in the pathogenesis of facial paralysis in mice. Ann Otol Rhinol Laryngo. 1996;105:49-53.
- Murakami S; Yanaghiara N. Bell palsy and herpes simplex. Ann Internal Med. 1996;125:698-9.
- Ramsey MJ, DerSimonian R, Holtel MR, Burgess LP. Corticosteroid treatment for idiopathic facial nerve paralysis: a meta-analysis. Laryngoscope. 2000;110:35-41.
- Selesnick SH, Patwardhan A. Acute facial paralysis: evaluation and management. Am J Otolaryngol. 1994;15:387-408.
- 13. Yanagihara N. Incidence of Bell's palsy. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1988;97(137):3-7.

7

Doenças das Glândulas Salivares

Luiz Ubirajara Sennes Rui Imamura Sérgio Edriane Rezende

SUMÁRIO

Introdução, 202

Distúrbios do desenvolvimento, 202

Agenesia e hipoplasia, 202

Ectopia, 203

Doenças agudas das glandulas salivares, 203

Infecções virais, 203

Infecções bacterianas das glândulas salivares, 203

Sialoadenite supurativa aguda, 203

Evolução, complicações e exames de imagem, 204

Parotidite supurativa recorrente da criança, 205

Doenças crônicas das glândulas salivares, 205

Sialolitíase, 205

Sialoadenite crônica, 207

Sialoadenose, 207

Síndrome de Sjögren, 207

Lesões císticas, 208

Rånulas, 208

Mucoceles, 209

Infecções granulomatosas, 209

Tuberculose, 209

Toxoplasmose, 209

Sarcoidose, 209

Granulomatose de Wegener, 210

Miscelânea, 210

Ptialismo, 210

Pneumoparotite, 210

Queilite glandular, 210

Sialometaplasia necrotizante, 210

Neoplasias das glândulas salivares, 210

Tumores benignos, 211

Adenoma pleomórfico, 212

Tumor de Warthin, 212

Tumores malignos, 213

Carcinoma mucoepidermoide, 213

Adenocarcinoma, 213

Carcinoma adenoide cístico, 213

Sialorreia, 213

Novas perspectivas, 214

Sialoendoscopia, 214

Litotripsia, 214

Considerações finais, 214

Tópicos relevantes para pesquisa rápida, 214

Referências bibliográficas, 215

Introdução

As glândulas salivares são divididas em maiores e menores. As maiores são as parótidas, as submandibulares e as sublinguais, enquanto as menores, estimadas entre 600 e 1.000 glândulas, são distribuídas praticamente em toda a cavidade bucal. A saliva produzida pelas glândulas salivares tem funções digestiva e bactericida, facilita a gustação e age para limpar e proteger a cavidade bucal. O fluxo de saliva é variável, chegando a 4 mL por minuto quando muito estimulado. Existe uma variação circadiana, com redução pela manhã e aumento à tarde, sendo quase nulo durante o sono. A produção diária varia entre 1.000 e 1.500 mL¹.

Aproximadamente 95% da saliva são produzidos pelas glândulas parótidas e submandibulares². A viscosidade é diferente entre as três maiores glândulas: a saliva da glândula parótida é a menos viscosa, e a mais viscosa é a da submandibular³.

O controle da salivação é complexo, participando para tal os sistemas simpático e parassimpático. Algumas drogas podem diminuir a produção de saliva, como anticonvulsivantes, antieméticos, anti-hipertensivos, anti-histamínicos, diuréticos, descongestionantes e psicotrópicos⁴.

Entre as doenças das glândulas salivares, há uma série de afecções diferentes que pode ser classificada como distúrbios do desenvolvimento, doenças inflamatórias agudas (virais e bacterianas) e crônicas (sialolitíase, lesões císticas, doenças granulomatosas, doenças imunológicas, sialoadenose e tumores benignos e malignos). Tais afecções acometem principalmente as glândulas salivares maiores.

Distúrbios do desenvolvimento

Agenesia e hipoplasia

Agenesia ou aplasia das glândulas salivares maiores é uma condição rara, podendo afetar uma glândula ou um grupo delas, uni ou bilateralmente. Em decorrência, pode haver xerostomia intensa que resulta em alteração da dentição com destruição precoce, necessitando de boa higiene oral para profilaxia. As aplasias e as hipoplasias podem estar acompanhadas de disostose mandibulofacial, hemiatrofia facial e/ou polidisplasia hereditária.

Ectopia

Além das variações anatômicas, que são lóbulos e prolongamentos massetéricos e para-amigdalianos da parótida e prolongamentos supra-hióideos da glândula submandibular, existem verdadeiras ectopias salivares. As heterotopias (presença de tecido salivar supranumerário em uma região anormal) afetam: orelha média, mastoide, articulação temporomandibular, cavidade oral como bochechas e mandíbula, sobretudo na borda anterior do esternocleidomastóideo. Podem se manifestar clinicamente em forma de fistula, cisto e nodulações. Apesar da raridade das heterotopias salivares, o tecido pode dar origem a tumores benignos ou malignos. O tratamento é cirúrgico⁵.

Doenças agudas das glândulas salivares

Infecções virais

A infecção viral das glândulas salivares é geralmente ocasionada por disseminação hematogênica, entretanto, pode ocorrer infecção retrógrada pelo ducto da glândula. Os principais vírus envolvidos são da caxumba, do citomegalovírus (CMV), vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), coxsackievírus A e B, Epstein-Barr (EBV), entre outros. As parotidites agudas podem, ainda, ser causadas por outros vírus, como influenza, parainfluenza e echovírus.

Caxumba ou parotidite epidêmica

Causada por um paramyxoviridae, endêmico na comunidade, transmitido por perdigotos, secreção nasal e urina, a caxumba é a doença viral mais comum das glândulas salivares, assim como a causa mais comum de aumento da região parotídea. Entretanto, isso vem mudando com o advento da vacinação. Pode acometer mais

Quadro 1. Características clínicas e diagnósticas das infecções virais das glândulas salivares Caxumba CMV HIV Parótidas Aumento de uma ou mais Doença sistémica glandulas salivares maiores, principalmente a parótida Crianças Recém-nascidos Múltiplos cistos pré-escolares linfoepiteliais Aumento Pode estar associada à Xerostomia difuso e hepatoesplenomegalia doloroso e à púrpura trombocitopênica Diagnóstico: sorologia Prostração Diagnóstico: sorologia Diagnóstico: sorologia CMV: citomegalovírus; HIV: vírus da imunodeficiência adquirida.

raramente glândulas salivares menores e submandibular e sublingual, podendo ser uni ou bilateral⁶.

Cabe lembrar que a caxumba é uma das etiologias da surdez súbita.

Ao exame físico, o ducto parotídeo (Stensen) pode apresentar-se hiperemiado ou edemaciado, mas, normalmente, não se encontra drenagem de secreção purulenta no orifício do ducto.

O diagnóstico é feito pelo quadro clínico. Aumento da amilasemia e linfocitose podem auxiliar. O diagnóstico de certeza é feito pela sorologia⁷.

O tratamento é sintomático, com hidratação, repouso e cuidados da dieta para minimizar a secreção salivar. A vacinação deve ser feita em todas as crianças a partir de 12 meses e para adultos não imunizados em dose única.

O Quadro 2 resume dados importantes para o diagnóstico das principais etiologias virais de sialoadenite.

Infecções bacterianas das glândulas salivares

Sialoadenite supurativa aguda

A infecção purulenta das glândulas salivares é mais comum em pacientes com diabete melito, distúrbios da função renal, distúrbios eletrolíticos, com má higiene bucal e cáries dentárias e em pacientes convalescentes após cirurgia.

A infecção do parênquima salivar se dá geralmente pela migração retrógrada de bactérias provenientes da cavidade oral, através do ducto da glândula. Essas infecções acometem, com maior frequência, as glândulas salivares maiores, sobretudo a parótida, por produzir secreção com menor atividade bacteriostática em relação à submandibular. Verifica-se que 20% dos casos são bilaterais. Alguns fatores favorecem a migração de bactérias, como estase do fluxo salivar (favorecida por cálculos, estenose ductal, diminuição do volume salivar, desidratação, grandes perdas de sangue, diarreia, uso de medicação anticolinérgica ou diuréticos), comprometimento da resistência do hospedeiro e má higiene oral (pelo aumento do número de bactérias) (Quadro 3).

Os principais sinais e sintomas das infecções bacterianas agudas são: aumento da glândula que se apresenta de consistência amolecida, pele avermelhada, dor (principalmente à alimentação) e flutuação. Este último constitui sinal sugestivo da presença de abscesso e, portanto, ocorre mais tardiamente, em especial na parótida, devido

Quadro 2. Agentes etiológicos da sialoadenite supurativa aguda, em ordem de incidência

Aeróbios/facultativos Anaeróbios

S. aureus Peptoestreptococcos sp

Anemia hemolítica Propionbacterum acnes

H. influenzae F. nucleatum

S. pneumoniae Actinomyces israelii

S. pyogenes Eubacterium lentum

Estase do fluxo salivar	■ Cálculos	
	■ Estenose ductal	
	■ Desidratação	
	Grandes perdas de sangue	
	■ Diarreia	
	 Uso de medicação anticolinérgica ou diuréticos 	
	■ Radioterapia	
Comprometiment	o da resistência do hospedeiro	
Má higiene oral		
Diabete		
Alterações da fun	ção renal	
Distúrbios hidroel	etrolíticos	
Convalescência p	ós-operatória	

à cápsula espessa. O quadro pode ser acompanhado de febre, calafrios, prostração e leucocitose com neutrofilia. Ao exame físico, pode-se notar, à palpação bimanual e expressão da glândula, saída de secreção purulenta pelo orifício do ducto. Sempre que possível, essa secreção deve ser colhida e enviada para realização de cultura e antibiograma.

O organismo mais comumente encontrado em infecções bacterianas agudas de parótida é o Staphylococcus aureus (50 a 90%). Entretanto, são frequentemente isolados Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans, Streptococcus pneumoniae e Haemophylus influenzae. Entre os anaeróbicos encontrados, os mais comums são Peptoestreptococos, Propionbacterum acnes e F. nucleatum (Quadro 2). Os Gram-negativos (E. coli, Klebsiella, pseudomonas) são menos frequentes^{6,7}.

O tratamento consta de administração empírica de antibióticos com espectro para germes Gram-positivos, principalmente o Staphylococcus aureus. Podendo-se optar por cefalexina ou clindamicina via oral e, nos casos mais graves, pela internação e administração de oxacilina ou clindamicina endovenosa. Deve ser feita reposição hidroeletrolítica, expressão diária da glândula e higiene oral. Pode-se usar corticosteroides para diminuir o processo inflamatório e melhorar a drenagem pelo ducto, entretanto devem ser mantidos por curto período. Calor local e analgésicos devem ser utilizados para diminuir a dor⁷ (Quadro 4).

Evolução, complicações e exames de imagem

A melhora do quadro geralmente ocorre em 24 a 48 horas; do contrário, deve-se pesquisar a presença de um abscesso. Ao exame físico, muitas vezes, pode não haver pontos de flutuação pela intensa fibrose da cápsula da glândula. Nesse caso, uma ultrassonografia (USG) e uma tomografia computadorizada (TC) com e sem contraste são bastante úteis para o diagnóstico. A sialografia (exame radiográfico contrastado da árvore ductal) na fase aguda

Antibióticos	Sintomáticos	Medidas gerais	
Cefalexina ou clindamicina (VO)	Analgésicos	Hidratação	
Oxacilina ou clindamicina (EV) nos casos graves	Anti-inflamatórios	Expressão da glândula	
Ajustar ATB após cultura se necessário	Calor local	Higiene oral	

pouco ajuda no diagnóstico, sendo ainda contraindicada por exacerbar o processo inflamatório. Diagnosticado o abscesso, a drenagem é imperativa já que pode se espalhar pelos espaços profundos do pescoço (Figuras 1 e 2).

Algumas vezes, pode-se evitar a drenagem cirúrgica utilizando-se punção aspirativa, que pode ou não ser guia-



■ Figura 1. Drenagem de abscesso em loja submandibular direita, sob anestesia local. Durante o procedimento, deve-se tomar cuidado em não lesar os ramos do nervo facial.



■ Figura 2. Dreno laminar (penrose) colocado na loja submandibular para garantir drenagem de toda a coleção. O dreno pode ser tracionado e removido de acordo com a drenagem observada nos dias subsequentes.

da pela USG. Apesar de se evitar a incisão sobre a pele e a consequente formação de cicatriz, o esvaziamento do conteúdo purulento com essa técnica nem sempre é completo, e podem ser necessárias repetidas punções ou mesmo drenagem para resolução do abscesso.

As principais complicações das sialoadenites envolvem a extensão da infecção para a pele da face e do pescoço, a articulação temporomandibular (ATM) e o espaço mastigatório (cursando com trismo), podendo causar ainda tromboflebite das veias faciais e osteomielite mandibular. É conveniente lembrar que os espaços submandibular e parotídeo comunicam-se com espaços profundos do pescoço através do espaço parafaríngeo. Assim, uma infecção originada nas glândulas salivares pode se disseminar para outras regiões do pescoço e até para o mediastino, podendo cursar com elevada morbimortalidade.

Parotidite supurativa recorrente da criança

Acomete crianças entre 3 e 10 anos de idade, geralmente meninos, e caracteriza-se por episódios recorrentes de aumento da glândula parótida, prostração e dor, que piora após a ingestão de alimentos. Pode ter saída de exsudato purulento pelo respectivo ducto de drenagem. Esses episódios são unilaterais e tendem a alternar de lado, sugerindo causa sistêmica. Muitos desses pacientes apresentam história de caxumba como antecedente. Apesar de a etiologia ser desconhecida, provavelmente se associa a alterações congênitas dos ductos glandulares ou imaturidade imunológica^{2,7}. A abscedação é rara, mas pode aparecer após várias recidivas descuidadas. O principal agente etiológico é o *S. viridans*, porém pneumococos e estafilococos podem ser encontrados⁶. Geralmente, não há linfadenite-satélite.

Uma história clínica detalhada conduz à suspeita diagnóstica. A sialografia mostra pequenas imagens cavitárias redondas no parênquima suspensas por imagens menos radiopacas que correspondem aos canalículos como "buquê de flores" ou "cachos de uva" (Figura 3). A sialografia não deve ser realizada na fase aguda.

Em geral, cada episódio agudo evolui espontânea e favoravelmente entre 3 e 10 dias, enquanto as recorrências ocorrem com intervalos de semanas ou meses⁸. O tratamento é semelhante ao utilizado para a sialoadenite aguda, baseado em antibioticoterapia sistêmica, massagens pré-prandiais, calor local, higiene oral, hidratação e sintomáticos².

A maioria dos casos apresenta melhora na adolescência, raramente cronificando e necessitando exérese cirúrgica da glândula acometida (parotidectomia) ou neurectomia timpânica⁶.

Doenças crônicas das glândulas salivares

Sialolitíase

Compreende a formação de cálculos nos ductos das glândulas salivares. Sabe-se que 75% dos pacientes estão



Figura 3. Parotidite crônica da infância.

entre a quinta e a oitava décadas de vida, mas pode acometer crianças e adultos jovens.

A causa da formação de cálculos é desconhecida, entretanto alguns fatores podem estar associados, como estase salivar; foco para formação de cálculos resultante de lesão e inflamação do epitélio do ducto; fatores biológicos (acúmulo de muco, células epiteliais ou proliferação bacteriana) que favorecem a precipitação de sais de cálcio e fosfato.

As pedras podem distribuir-se por todo o sistema de ductos, entretanto, são mais frequentes no hilo. Cerca de 80% dos cálculos aparecem na glândula submandibular, 19% na parótida e 1% na sublingual. Cálculos em glândulas salivares menores são incomuns, quando ocorrem, têm predileção para lábio superior e mucosa bucal.

Alguns fatores favorecem a formação de cálculos na glândula submandibular: a secreção é mais alcalina e viscosa, contém maior concentração de cálcio e fosfato que as outras glândulas, e o ducto da glândula submandibular (Wharton) é mais longo e tem fluxo antigravitacional. Na submandibular, a formação de cálculos favorece a migração retrógrada de bactérias e, consequentemente, a sialoadenite, enquanto na parótida, em geral, são as infecções repetidas que levam à sialolitíase⁷.

O quadro clínico compõe-se de dor em cólica pósprandial e aumento da região da glândula. Infecção secundária leva a estreitamentos do ducto e atrofia do parênquima glandular. O trauma intraluminal pode resultar em extrusão do cálculo para o parênquima glandular e formação de fístula.

O diagnóstico é feito baseado na história e no exame físico. À palpação bimanual, pode-se notar o cálculo no trajeto do ducto da glândula submandibular, no assoalho da boca. Já na parótida, a palpação é difícil, pois é prejudicada pelos tecidos da bochecha e pelo fato de os cálculos serem, geralmente, menores.

Na sialografia, após injeção de contraste pelo orificio do ducto salivar, mapeia-se o sistema ductal da glândula. Pode-se ver um ponto de interrupção abrupta do contraste (região do cálculo), obstruindo a drenagem do fluxo saA USG, a TC e, mais recentemente, a sialorressonância magnética também podem ser úteis para o diagnóstico. Ao contrário da sialografia, podem ser realizados durante quadros infecciosos agudos (Figuras 5 e 6).

As complicações de sialolitíase são sialoadenite supurativa, ectasia e estenose ductais e fístulas salivares.

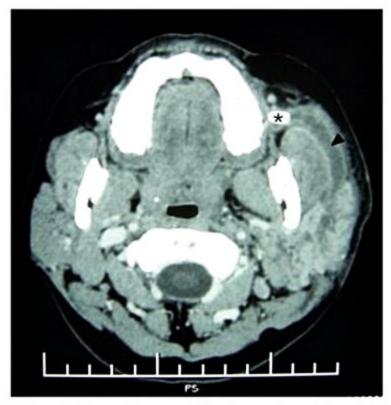
O tratamento inicial para cálculos é conservador, sendo o mesmo proposto para sialoadenite, quando existe infecção aguda associada. Sialogogos, massagens leves sobre a glândula e boa hidratação podem favorecer a eliminação espontânea do cálculo. Em alguns casos, por meio da palpação, pode-se identificar o cálculo no assoalho da boca e, eventualmente, ordenhá-lo até removê-lo (Figuras 7 e 8).



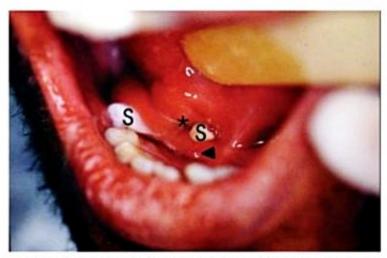
■ Figura 4. Sialografia de paciente com sialolitíase em glândula submandibular esquerda. Após cateterização do orifício do ducto de Wharton, é injetado contraste para delimitação do sistema ductal. Devese observar a interrupção abrupta do contraste na região do cálculo, impedindo a entrada além do sítio de obstrução.



Figura 5. Ultrassonografia de paciente com cálculo (sialolitíase) de glândula submandibular. Observar a presença de dois cálculos identificados no exame.



■ Figura 6. Tomografia computadorizada com contraste de paciente com sialolitíase de parótida. Observar o cálculo radiopaco (mais raro em parótida) impactado na região do orifício do ducto de Stensen esquerdo, próximo à cavidade bucal. Existe dilatação a montante do ducto, acompanhado de aumento da glândula parótida.



■ Figura 7. Submandibulite aguda secundária à sialolitíase da glândula submandibular direita. Observar a hiperemia e o edema da região do ducto de Wharton, no assoalho da boca. Existe saída de secreção purulenta através do orifício ductal, próximo ao frênulo lingual e por uma fístula salivar, localizada mais lateralmente. À palpação, era possível identificar um cálculo no trajeto do ducto de Wharton no assoalho da boca.



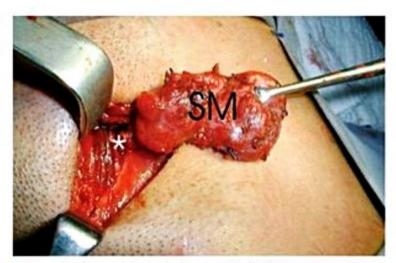
Figura 8. Cálculo removido do caso ilustrado na Figura 7, por palpação bimanual e ordenha.

Pode-se incisar o ducto para facilitar a remoção. Aqueles cálculos perto do orifício do ducto podem ser removidos transoralmente, enquanto aqueles dentro do hilo requerem excisão completa da glândula (submandibulectomia). Com a simples retirada do cálculo, há recorrência de 18%. Quando existir acometimento crônico da glândula submandibular, associado à sialolitíase, pode-se optar pela submandibulectomia, como tratamento definitivo (Figuras 9 e 10).

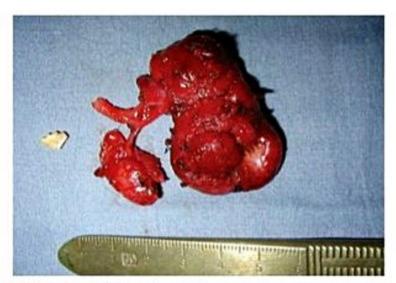
Sialoadenite crônica

Trata-se da inflamação crônica das glândulas salivares. A apresentação habitual é de episódios repetidos de dor e inflamação, que se agravam com a alimentação. Os períodos de remissão podem durar de semanas a meses. Geralmente os pacientes apresentam um quadro anterior de sialoadenite aguda⁹.

Com a inflamação crônica, há a alteração irreversível da arquitetura ductal, resultando em ectasias e regiões de



■ Figura 9. Submandibulectomia esquerda. A glândula submandibular encontra-se presa pelo ducto de Wharton, que se aprofunda anteriormente em direção ao assoalho da boca e deve ser ligado para permitir exérese da glândula.



■ Figura 10. Glândula submandibular esquerda removida por quadro de sialolitíase e sialoadenite crônica. O cálculo exposto encontrava-se dentro do hilo da glândula. Esse caso corresponde ao paciente exemplificado na Figura 4.

estenose, associada à destruição do parênquima glandular e substituição por tecido fibroso, com infiltrado linfocítico. A sialoadenite crônica geralmente ocorre quando há estase salivar, quer por diminuição da taxa de secreção de saliva ou obstrução ductal. Cria-se, nesses casos, situação favorável à ascensão retrógrada de bactérias da boca, levando à infecção da glândula. Dessa forma, fatores que predispõem à redução de secreção salivar (como efeitos colaterais de medicamentos, caquexia, desidratação, radio e quimioterapias, lesão linfoepitelial benigna, síndrome de Sjögren e estresse), bem como fatores obstrutivos como cálculos, estenoses, plugs mucosos, lesões da papila do ducto ou compressão extrínseca, contribuem para a patogênese das infecções crônicas. O tabagismo também predispõe à sialodeanite crônica por reduzir a atividade bacteriostática da saliva9.

Ao exame físico, nota-se aumento da região parotídea com escassa saída de saliva pelo orificio do ducto. O diagnóstico é clínico, e a sialografia mostra imagem de "árvore florida" ou "cachos de uva" (Figura 3).

O tratamento é conservador, baseado no uso de sialagogos, nutrição adequada, massagem, expressão da glândula e anti-inflamatórios. Sempre que identificados os possíveis fatores etiológicos, como aqueles que reduzem a secreção salivar e cálculos, devem ser tratados. Antibióticos são usados apenas nas agudizações e são os mesmos já descritos para sialoadenite aguda. Se não houver melhora, deve ser indicado tratamento mais agressivo: dilatação periódica do ducto, irradiação em baixas doses ou excisão da glândula. Esta última é a medida mais eficiente. Alternativamente, pode-se realizar uma ligadura ductal e uma neurectomia timpânica, para cessar a secreção salivar¹⁰.

Sialoadenose

Sialoadenose é um termo inespecífico para descrever o aumento de glândula salivar que não se caracteriza como inflamatório, nem tão pouco neoplásico. Acomete geralmente a parótida e a fisiopatologia é desconhecida. O quadro clínico caracteriza-se por aumento bilateral da parótida, em geral assintomático. Pode ocorrer em pacientes obesos, secundário à hipertrofia por infiltração de gordura, sendo um diagnóstico de exclusão. O Quadro 5 relaciona as principais causas de sialoadenose. Nessas condições, o aumento é decorrente de hipertrofia acinar.

O diagnóstico é feito com o exame físico e pode ser complementado com TC e USG ou com achados de hipertrofia acinar à punção aspirativa por agulha fina (PAAF). O tratamento é dirigido à causa subjacente. Parotidectomia ou submandibulectomia são consideradas se o aumento da glândula for esteticamente inaceitável^{11,12}.

Síndrome de Sjögren

Síndrome caracterizada por destruição de glândulas exócrinas, mediada por linfócitos, resultando em xeros-

tomia e ceratoconjuntivite sicca. Acomete sobretudo mulheres adultas, eventualmente crianças. A idade média dos pacientes é de 50 anos.

A síndrome de Sjögren pode apresentar duas formas: primária, com envolvimento apenas das glândulas exócrinas; e secundária, associada a outra manifestação autoimune, principalmente artrite. O quadro clínico inclui xerostomia, queimação na boca, desconforto e sensação de areia nos olhos. Em 80% dos casos primários e 30 a 40% dos secundários, ocorre acometimento uni ou bilateral da parótida, sendo o aumento intermitente ou permanente. Outros sintomas incluem: pneumonite intersticial, ressecamento da pele, fenômeno de Raynaud, púrpura, hepatoesplenomegalia, hipostenúria, miosite e pancreatite. Disfunção neuropsiquiátrica é comum. Há 10% de incidência de linfoma parotídeo na síndrome de Sjögren primária, e a detecção dessa transformação maligna exige muita atenção por parte da equipe médica^{13,14}.

O diagnóstico pode ser feito por testes oculares de lacrimejamento, como o Schirmer, o rosa-de-bengala, por sialometria, sialografia com visualização de sialectasia crônica ou cintilografia das glândulas salivares. Nos exames laboratoriais, presença de autoanticorpos anti-Ro (SS-A) e anti-La (SS-B), fator reumatoide e FAN positivos auxiliam no diagnóstico. Um pequeno número de pacientes apresenta anticorpos contra o ducto salivar, anticorpos antitireoglobulina e anticorpo tireoidiano antimicrossomal.

Outra ferramenta muito utilizada para o diagnóstico em indivíduos com síndrome de Sjögren com ou sem sintomas bucais é a biópsia de glândulas salivares menores. Essa é realizada sob anestesia local, com eversão do lábio inferior, incisão de 0,5 cm no sentido horizontal em uma área de superfície mucosa de aparência normal, sendo o ideal a remoção de quatro a sete glândulas para estudo anatomopatológico. Características histopatológicas incluem infiltrado linfocítico acinar e ilhas epimioepiteliais circundadas por estroma linfoide. De acordo com o critério histológico, mais que um foco de 50 ou mais células inflamatórias/4 mm² é diagnóstico.

O tratamento é sintomático e suportivo inclui corticoterapia, hidratação oral constante ou uso de saliva artificial, além de soluções oftalmológicas para alívio do olho seco. A parotidectomia superficial pode ser indicada para casos selecionados e na suspeita de linfoma¹⁴.

Lesões císticas

A maioria dos cistos de glândulas salivares ocorre na parótida, constituindo 2 a 5% das lesões dessa glândula. Apesar de poder ser congênito, a maioria é adquirida.

Cistos adquiridos podem ser associados a neoplasias benignas, trauma, cálculo, estenose ductal, pós-radioterapia e lesões linfoepiteliais benignas (também conhecidas como síndrome de Mikulicz ou tumor de Godwin). Considerar o diagnóstico diferencial com a síndrome da imunodeficiência adquirida (aids), especialmente em cistos múltiplos das parótidas 15,16. Entre as neoplasias, podem ser citados o adenoma pleomórfico, o carcinoma adenoide cístico, o carcinoma epidermoide e o tumor de Warthin8.

Rânulas

Os cistos verdadeiros apresentam uma camada epitelial. O exemplo mais comum é a rânula, que decorre de um fenômeno de retenção de muco, a partir da obstrução de ducto da glândula sublingual. Acomete o assoalho bucal, lateral à linha média, com a aparência de um abaulamento azulado e flutuante, geralmente unilateral. Podem ocorrer infecções secundárias, tornando a região dolorosa. Há a rânula mergulhante, que se estende do assoalho da boca até o pescoço, acometendo a glândula sublingual e envolvendo o espaço submandibular (Figura 11).

Drogas	Nutricionais	Sistêmicas	
Isoproterenol	Desnutrição/Kwashiorkor	Diabete melito	
Etambutol	Hipovitaminose A	Alcoolismo	
Fenobutasol	Doença celíaca	Anemia	
Fenotiazida	Pelagra	Hipotireoidismo	
Compostos iodados	Beribéri	Atrofia testicular o	
Metais pesados	Anorexia nervosa	Lactação	
	Bulimia	Gestação	
	Hiperlipidemia	Climatério	
	Ancilostomíase		
	Disenteria bacilifera		
	Carcinoma de esôfago		
	Pancreatite crônica		



■ Figura 11. Rânula mergulhante abaulando o espaço sublingual bilateral. A natureza cística da lesão e sua extensão podem ser confirmadas pela palpação e por exames de imagem.

A etiologia permanece incerta. Pode afetar qualquer grupo etário sem predomínio entre os sexos. O exame físico é suficiente para o diagnóstico, mas a TC pode avaliar melhor a extensão da rânula. Deve-se fazer o diagnóstico diferencial com higroma cístico (linfangioma), cisto do ducto tireoglosso, cisto dermoide cervical, carcinoma mucoepidermoide e outros tumores de glândulas salivares.

O tratamento é a excisão da rânula com possível excisão da glândula salivar envolvida ou a marsupialização do cisto. Esta última técnica, apesar de mais simples, possibilita recorrências. No caso da rânula mergulhante, a cirurgia pode ser via intraoral ou combinada com o acesso cervical, ressecando-se também a glândula envolvida.

Mucoceles

Mucoceles ocorrem nas glândulas salivares menores e sublinguais devido ao extravasamento do conteúdo mucoso dessas glândulas em partes moles adjacentes, a partir da ruptura de um ducto salivar. Ocorre, em geral, após pequenos traumas locais como mordedura, frequentemente nos lábios (60 a 70% das vezes no lábio inferior), na mucosa bucal, na porção ventral da língua e no palato. Não são considerados cistos verdadeiros.

Apresentam-se como lesão cística submucosa azulada, pouco dolorosa e de crescimento lento. Eventualmente, pode haver infecção secundária. O diagnóstico diferencial deve ser feito com os tumores de glândulas salivares menores, em especial o carcinoma mucoepidermoide. O tratamento é a exérese cirúrgica da lesão e, caso ocorra o rompimento, pode-se realizar a marsupialização⁹.

Infecções granulomatosas

As infecções granulomatosas das glândulas salivares podem se manifestar com edema uni ou bilateral, agudo ou crônico da glândula, envolvendo a rede linfática e o parênquima vizinho. Geralmente, a tumoração não é acompanhada de dor, podendo mimetizar neoplasia. A PAAF pode ajudar no diagnóstico. Devem ser avaliados os antecedentes pessoais como contato com doentes com tuberculose e exposição a animais, além de atentar para sinais e sintomas sistêmicos. O prognóstico é bom para a maioria das doenças granulomatosas.

Tuberculose

O acometimento da glândula salivar é a forma menos comum de tuberculose e micobacterioses atípicas cervicofaciais. O Micobacterium tuberculosis pode acometer tanto os gânglios linfáticos peri e intraglandulares quanto o parênquima das glândulas salivares maiores. Pode ocorrer em duas formas: lesão inflamatória aguda ou lesão tumoral crônica. A lesão inflamatória aguda é de difícil diagnóstico, pois pode mimetizar as doenças inflamatórias agudas mais comuns. Na tuberculose primária, a parótida é a mais acometida, talvez devido aos linfonodos intraglandulares; geralmente esse envolvimento é unilateral.

Em geral, a tuberculose secundária ocorre em virtude da recrudescência do quadro pulmonar. Ao contrário da tuberculose primária, tende a envolver mais as glândulas submandibular e sublingual do que a parótida. O paciente pode apresentar sinais constitucionais, como febre, sudorese noturna e perda de peso. O envolvimento do nervo facial é raro.

Para o diagnóstico, é importante questionar sobre sintomas pulmonares prévios e contato com pacientes com tuberculose, avaliar a radiografia simples de tórax, a pesquisa de BAAR no escarro e o PPD.

As infecções causadas por micobactérias atípicas estão cada vez mais raras. São encontradas com mais frequência em crianças de 16 a 36 meses de idade. Como agentes, podem ser destacados o M. bovis, menos comum após o advento da pasteurização do leite, o M. kansasii, o Scrofulaceum e o Avium intracelular⁵.

Toxoplasmose

A toxoplasmose é causada pelo Toxoplasma gondii, cujo hospedeiro é o gato doméstico. Há o acometimento da parótida e dos linfonodos adjacentes. Os trofozoítos e os cistos atingem o homem em geral por meio da ingestão de carnes contaminadas (carneiro, vaca, frango); raramente, por contato com fezes felinas. A digestão da cápsula do cisto permite a disseminação hematogênica e a multiplicação em trofozoítos no tecido linforreticular. Indivíduos imunocomprometidos apresentam mais risco para a forma disseminada da doença (mialgia, letargia, anorexia, hepatoesplenomegalia, peri e miocardite). O diagnóstico é feito por meio do isolamento de organismos, e a confirmação do diagnóstico presuntivo pela história é feita com a presença de soroconversão. O tratamento, com pirimetamina e sulfadiazina, é reservado para os quadros graves, imunocomprometidos ou mulheres grávidas5.

Sarcoidose

Considera-se a sarcoidose como uma doença granulomatosa de origem desconhecida, cujo diagnóstico é feito por exclusão. Clinicamente, há envolvimento das glândulas salivares em 6% dos casos; entretanto, em estudos histológicos, encontrou-se envolvimento em 33% dos casos. Em geral, ocorre na terceira ou na quarta décadas de vida, e os sintomas iniciais incluem febre, prostração, fraqueza, náuseas e sudorese noturna, com duração de dias a semanas. Normalmente, o quadro se resolve de forma espontânea em meses ou anos. Pode ou não estar associada a quadro sistêmico de sarcoidose. Eventualmente pode ocorrer acometimento das glândulas submandibular, sublingual e lacrimal, e de glândulas salivares menores, que podem ser biopsiadas. Uma forma particular de sarcoidose, a síndrome de Heerfordt ou febre uveoparotídea, é caracterizada por uveíte, aumento de parótidas e paralisia facial. O envolvimento da parótida e da glândula lacrimal leva a xerostomia e xeroftalmia¹⁷.

O tratamento é sintomático: corticosteroides são usados na fase aguda, particularmente na presença de paralisia facial, apesar da regressão espontânea. A uveíte deve ser acompanhada, pois pode levar ao glaucoma.

Granulomatose de Wegener

A granulomatose de Wegener pode se apresentar na glândula salivar como uma massa unilateral de aparecimento agudo, frequentemente com dor. O diagnóstico sorológico é confirmado com a presença de ANCA-C (anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos) e achados histopatológicos que incluem vasculite e processo inflamatório necrotizante.

A granulomatose de Wegener pode ser rapidamente fatal se tiver envolvimento sistêmico. Caso haja comprometimento de outros órgãos, o tratamento é realizado com a associação de corticosteroides, ciclofosfamida ou outros agentes imunossupressores por semanas ou meses.

O subtipo mais indolente da granulomatose de Wegener, frequentemente visto na região da cabeça e do pescoço, pode ser controlado com terapia imunossupressora¹⁸.

O diagnóstico diferencial das doenças granulomatosas das glândulas salivares inclui outras afecções que devem ser lembradas, como a doença da arranhadura do gato e a actinomicose (Quadros 6 e 7).

Miscelânea

Ptialismo

É a hipersalivação. É associada com gravidez, paralisia cerebral e efeitos colaterais de medicamentos. Na falha do tratamento clínico, o fluxo salivar pode ser diminuído com aplicação de toxina botulínica nas glândulas salivares. O tratamento definitivo pode ser cirúrgico com neurectomia seletiva do nervo corda do tímpano e ligadura dos quatro ductos das glândulas salivares maiores ou ressecções das glândulas submandibulares.

Quadro 6. Doença da arranha diagnósticas e terapêuticas	adura do gato: características clínicas
Linfoadenite pela inoculação da Bartonella henselae (arranhadura do gato)	Linfonodomegalias (periparotídeos, intraparotídeos e submandibulares) Não há envolvimento direto das glândulas salivares
Diagnóstico e tratamento	
Exame de imagem/USG confirma linfonodomegalias	Bactéria intracelular/biópsia corada pela técnica de Warthin-Starry
Crianças: tratamento suportivo/ resolução espontânea lenta	Ciprofloxacino abrevia a resolução do processo em meses/tratar adultos por dez dias ¹⁶

Actinomyces israelli (Comensal oral)	Trauma d ou migra- retrógrad ductos sa	la pelos	Reação inflamatória lenta
Formas clínicas			
Pseudotumor salivar a manipulação dentária	Market Co.	Osteomie	lite da mandibula
Massa submandibular		Fístulas resultantes de necrose de linfonodos	
Diagnóstico e tratar	nento		
História/eliminação de com cheiro de enxofre		marelados (s	ulfurans) pelas fístulas
Biópsia mostra múltip cultura para anaeróbio		os com pus b	oranco-amarelado/
Tratamento com penio	Appropriate the second	s meses/alte	rnativas: clindamicina,

Pneumoparotite

Ocorre quando há o aumento da pressão intrabucal que vence o mecanismo valvar natural do orificio do ducto de Stensen, permitindo a entrada de ar no sistema ductal. Tal situação pode ocorrer, por exemplo, em sopradores de vidro ou tocadores de instrumentos de sopro. Apesar de geralmente inócua, é uma condição que pode favorecer a ascensão de bactérias da cavidade oral e consequente sialoadenite e, raramente, ruptura do sistema ductal e enfisema subcutâneo.

Queilite glandular

Afecção incomum decorrente do aumento das glândulas salivares labiais que secretam uma substância mucosa espessa. A hipertrofia pode ser tal que ocorre a eversão dos lábios, sendo a vermelhectomia curativa.

Sialometaplasia necrotizante

Inflamação das glândulas salivares menores, de caráter benigno e autolimitado. Mais comum em homens. A etiologia é desconhecida, mas há associação com trauma e radioterapia. Manifesta-se como uma ulceração pouco dolorosa ou edema geralmente unilateral no palato duro. A lesão cicatriza por segunda intenção. A recorrência é rara. Pode ser confundida com o carcinoma espinocelular ou com o mucoepidermoide. A biópsia revela metaplasia escamosa e hiperplasia pseudoepiteliomatosa²².

Neoplasias das glândulas salivares

Os tumores das glândulas salivares são relativamente raros, constituindo cerca de 3 a 4% de todos os tumores da região cervicofacial²³. A maioria desses tumores origina-se na glândula parótida (70%), seguida pela glândula submandibular (22%) e pelas glândulas salivares menores (8%). A glândula sublingual é apenas excepcionalmente acometida por alterações neoplásicas²³. A relação entre homens e mulheres é de 1:1, observando-se, no entanto, variações importantes em relação aos diferentes tipos histológicos. A idade média de aparecimento é de 45 anos, com pico entre a quinta e a sexta décadas de vida.

Cerca de 75% dos tumores das glândulas salivares são neoplasias benignas, sendo o adenoma pleomórfico o tipo histológico mais comum. A idade média de surgimento em portadores de neoplasias malignas é maior que aqueles com tumores benignos²³.

Os tumores malignos das glândulas submandibulares e glândulas salivares menores têm pior prognóstico quando comparados aos da glândula parótida. Existe ainda diferença na incidência de cânceres em relação às diversas glândulas: apenas 25% dos tumores da parótida são malignos, enquanto na glândula submandibular este número sobe para 43%, chegando a 82% nas glândulas salivares menores²³.

Fatores ambientais e genéticos têm sido apontados como envolvidos no desenvolvimento de algumas neoplasias das glândulas salivares. Radiação ionizante, infecção pelo EBV, exposição ocupacional à poeira (sílica), tabagismo e alterações cromossômicas têm sido relacionados com a gênese de alguns tumores benignos e malignos das glândulas salivares²³⁻²⁷.

Tumores benignos de glândulas salivares manifestam-se comumente como massas de crescimento lento, pouco dolorosas. Crescimento rápido sugere infecção, degeneração cística, hemorragia dentro da massa ou transformação maligna, podendo tornar-se dolorosa²³.

Como regra, lesões tumorais benignas são móveis, não apresentam ulceração em pele ou paralisia do VII par craniano. A paralisia deste nervo associado à massa em parótida sugere fortemente tumor maligno, uma vez que são raros os casos descritos na literatura de neoplasias benignas que cursaram com paralisia do VII par craniano.

Outros sinais sugestivos de malignidade incluem fixação da massa na pele ou em estruturas adjacentes e linfadenomegalia cervical. Contudo, esses são sinais tardios, que denotam extensão extraglandular do tumor, devendo ser o diagnóstico feito mais precocemente.

A glândula parótida pode ainda ser sítio de metástases de tumores malignos da pele, sendo a pesquisa de história de lesões de pele sempre necessária, bem como o exame da região cervicofacial à procura de sítios primários de tumoração de pele²³.

Acometimento do lobo profundo da glândula parótida, assim como de glândulas salivares menores no espaço parafaríngeo, podem ser detectados pelo simples exame de orofaringe. Tumores do espaço parafaríngeo deslocam a tonsila palatina medialmente, dando a falsa impressão de hipertrofia amigdaliana unilateral.

Os tumores benignos das glândulas submandibulares manifestam-se como massas indolores no espaço submandibular. Fixação do tumor à pele, ou à mandíbula, e acometimento neural sugerem malignidade. Extensão perineural, acometendo o nervo lingual, causa dormência da língua, enquanto do nervo hipoglosso causa fraqueza, ambos os sintomas ipsilateralmente. Infecção crônica da glândula submandibular (sialoadenite crônica) pode levar ao aumento do parênquima glandular associado à linfadenomegalia reacional, confundindo o diagnóstico.

Quanto ao diagnóstico, a sialografia traz pouco auxílio no estudo de lesões tumorais, sendo reservado para processos inflamatórios, obstrutivos e canaliculares.

A USG de glândulas salivares é útil na diferenciação entre lesões sólidas e císticas, bem como na distinção entre lesões intrínsecas daquelas extrínsecas à glândula²³. Apresenta acurácia na diferenciação entre benignidade e malignidade em torno de 90% dos casos. Tumores malignos aparecem com baixa reflexão do som e pobre definição das margens, enquanto lesões benignas mostram margens bem definidas. Lesões inflamatórias apresentam alta reflexão ao som e bordas difusas²⁸. Tem como vantagens: baixo custo, não invasividade, simplicidade de execução e ausência de complicações. A desvantagem é a limitação em avaliar massas profundas da parótida. Atualmente, tem sido suplantada pela TC, reservando a utilização como auxiliar na punção aspirativa.

Tumores em que há achados clínicos sugestivos de malignidade, bem como aqueles localizados no lobo profundo da parótida e aqueles do espaço parafaríngeo, ou das glândulas submandibular e sublingual, são os mais beneficiados com o estudo de imagem de alta resolução. Esse permite a melhor avaliação da localização e extensão dos tumores; relação com estruturas adjacentes, neurovasculares, disseminação perineural, invasão de base de crânio e intracraniana²³.

A TC e a RM se complementam na avaliação desses tumores. Ajudam na programação cirúrgica, podendo mesmo contraindicar a cirurgia. Podem também avaliar metástases em linfonodos cervicais.

Raramente a TC sugere o diagnóstico histológico mais provável, como nos casos de lipoma. Pode, contudo, ajudar na diferenciação entre tumor benigno ou maligno (Quadro 8).

Nos últimos anos, a PAAF tem ganhado bastante aceitação entre cirurgiões e patologistas em decorrência dos altos índices de sensibilidade que variam de 85,5 a 99% e especificidade entre 96,3 e 100%²³. É um exame que pode alterar a conduta cirúrgica em cerca de 30% dos casos, além de ser útil na conscientização pré-operatória do paciente, quanto à possibilidade ou não de se tratar de neoplasia maligna²⁹. No entanto, depende da experiência do citopatologista, bem como da obtenção de amostra adequada para o estudo.

Tumores benignos

O Quadro 9 mostra a classificação histológica elaborada pela Organização Mundial da Saúde para os tumores benignos das glândulas salivares³⁰. Serão discutidos com mais detalhes os tipos histológicos mais comuns.

Tomografia computadorizada	Sinais de benignidade: margens bem definidas, osso íntegro
	Sinais de malignidade: margens irregulares, destruição óssea da mandíbula ou da base do crânio, metástases cervicais
Ressonância nuclear magnética	Avaliar grau da destruição da arquitetura glandular
	Avaliar infiltração de partes moles e da medula óssea
	Avaliar infiltração do V e VII pares cranianos seio cavernoso, artéria carótida e parênquima cerebral em tumores com invasão da base do crânio
	Diagnóstico diferencial com tumores oriundos de vasos e nervos

quadro o. idin	ores benignos de glândulas salivares
Adenoma pleomór	fico
Cistoadenoma pap	ilifero (tumor de Whartin)
Mioepitelioma	
Adenoma de célula	as basais
Oncocitoma	
Adenoma canalicu	lar
Adenoma sebáceo	
Papiloma ductal	
Cistoadenoma	

Adenoma pleomórfico

É o tipo histológico mais frequente, encontrado principalmente na parótida, mas pode ocorrer em glândulas salivares menores. É designado pleomórfico por conter células epiteliais e conjuntivas. Origina-se de células mioepiteliais interlobulares²³. São encontradas 90% em um plano superficial ao nervo facial. Há 10% que se desenvolvem no plano profundo, podendo deslocar as tonsilas palatinas medialmente.

Usualmente, não há invasão do espaço perineural, não levando à paralisia de pares cranianos. São tumores sólidos, firmes, com cápsula incompleta, indolores e com crescimento lento. A transformação maligna é rara, em torno de 3 a 8%, porém pode ocorrer, sobretudo em tumores de evolução antiga. Idade maior que 40 anos, gânglios maiores que 2 cm, presença de recidivas, sexo masculino, nódulo solitário e tumor no lobo profundo de parótida são fatores que aumentam a possibilidade de transformação maligna³¹.

Após a remoção cirúrgica, apresenta recidiva variando entre 1,3 a 2,7%. A principal causa da recorrência tumoral é a exérese inadequada, uma vez que o tumor geralmente tem limites imprecisos, além de poder ser multicêntrico. Em especial nas cirurgias das recidivas, deve-se usar a monitoração intraoperatória do nervo facial, a fim de diminuir o risco de lesão nervosa (VII par).

Tumor de Warthin

Também chamado adenolinfoma ou cistoadenoma papilífero linfomatoso, ocorre quase exclusivamente na parótida e é responsável por 10 a 15% dos tumores dessa glândula, sendo o segundo tipo mais frequente das neoplasias benignas das glândulas salivares²³. Contém predominantemente tecido linfoide. Tem predileção pelo sexo masculino (25:1), ocorre com mais frequência em fumantes e é raro em negros. É bilateral em 10% dos casos. Pode apresentar acometimento unilateral multifocal³².

Usualmente é assintomático, porém pode apresentar episódios de edema, dor e outras alterações inflamatórias. Em geral, é encontrado no lobo superficial da parótida, próximo ao ângulo da mandíbula. Também tem sido descrito no espaço parafaríngeo e menos comumente na glândula submandibular ou em glândulas salivares menores do palato ou lábio inferior.

É capsulado, com superfície lobulada. Cistos papilíferos são comumente encontrados ao seccioná-lo, encontrando-se fluido mucoide escurecido. Apresenta aparência glandular eosinofílica, por ser rico em mitocôndrias. Na cintilografia, apresenta-se como nódulo quente, pois capta bem o tecnécio^{23,32}. O tratamento é cirúrgico, usualmente parotidectomia superficial com preservação do VII par. A recorrência pode ser explicada pela excisão inadequada, bem como pela multicentricidade tumoral.

O tratamento de eleição das neoplasias benignas das glândulas salivares é o cirúrgico, pois o objetivo é a cura. Deformidades estéticas do contorno cervicofacial e a possibilidade de transformação maligna de alguns tumores são consideradas na indicação cirúrgica. A quimio e a radioterapia têm sido utilizadas apenas excepcionalmente no tratamento das neoplasias benignas, sendo de uso bastante controverso.

O principal problema do tratamento cirúrgico dos tumores da parótida é o acometimento do nervo facial. Nos tumores da glândula submandibular, o tratamento é a exérese total da glândula.

A melhor forma de abordar cirurgicamente a parótida ainda é motivo de alguma controvérsia. Porém, dois pontos são fundamentais quando se aborda tal glândula: a exérese total da neoplasia com margens de segurança e a preservação do VII par e de seus ramos. A lobectomia superficial (parotidectomia superficial) consiste na remoção total do lobo superficial da parótida, aquele que está acima do nível do nervo facial, onde se encontram 90% dos tumores. O ponto central da tática cirúrgica é a identificação do ramo tronco do nervo facial, próximo à emergência pelo forame estilomastóideo. Após esse passo cirúrgico, o lobo superficial pode ser retirado, com baixos índices de complicação. A parotidectomia total está indicada quando o tumor acometer o lobo profundo da pa-

rótida. Trata-se de uma cirurgia complexa em que todos os ramos do nervo facial devem ser expostos e afastados delicadamente para a abordagem e a ressecção do lobo profundo.

As complicações mais frequentes decorrentes do tratamento cirúrgico são: recidiva (mais frequente no adenoma pleomórfico), lesão do nervo facial, síndrome de Frey (decorrente da inervação cruzada da pele sobre a parótida, caracterizada por rubor e sudorese na região parotídea, usualmente durante a mastigação, que se instala no pós-operatório), fístula salivar, hematoma e infecção de ferida cirúrgica³³.

Tumores malignos

O Quadro 10 mostra a classificação histológica para os tumores malignos das glândulas salivares, dividindoos em tumores de alto e baixo graus de malignidade³².

Carcinoma mucoepidermoide

O carcinoma mucoepidermoide é o tumor maligno mais comum das glândulas salivares. Acomete tanto glândulas salivares maiores quanto menores, mas tem predileção pela parótida (60 a 70%) e glândulas salivares menores da cavidade bucal (15 a 20%). Acomete adultos na faixa dos 30 aos 80 anos de idade e tem maior predileção pelo sexo feminino (1,5:1)³².

A evolução é variável. Pode ter crescimento lento no início, apresentando-se como um nódulo parotídeo solitário e indolor. Quando o crescimento é rápido, pode causar paralisia facial (NC VII) e trismo. Nas glândulas salivares menores, pode cursar com úlceras, sangramentos e amolecimento de dentes.

O estádio em que se apresenta ao diagnóstico e o grau de diferenciação tumoral (baixo, moderado ou alto) são importantes no prognóstico desses tumores.

Adenocarcinoma

É o segundo tumor maligno mais comum das glândulas salivares e ocorre com igual frequência em glândulas maiores e menores. Apresenta-se como tumor solitário, frequentemente apresentando fixação aos planos profundos ou à pele. A sobrevida de 5 anos varia entre 45 e 80%³².

Neoplasias de	Carcinoma de células acinares		
baixo grau de malignidade	Carcinoma mucoepidermoide graus I e II (baixo grau e grau intermediário)		
Neoplasias de alto grau de malignidade	Carcinoma adenoide cístico		
	Adenocarcinoma		
	Carcinoma espinocelular		
	Carcinoma mucoepidermoide grau III (alto grau)		
	Carcinoma indiferenciado ou anaplásico		

Carcinoma adenoide cístico

É o tumor maligno mais comum de glândulas salivares menores da cavidade bucal, mas pode acometer a parótida. Ocorre com mais frequência em mulheres (3:2). Cresce lentamente e tem tendência à invasão perineural, podendo ser doloroso e levar à paralisia facial (quando na parótida). Costuma apresentar recidivas após ressecção, podendo gerar metástases à distância até 20 anos após o tratamento inicial. Apesar de apresentar sobrevida de cerca de 80% nos primeiros cinco anos, cai vertiginosamente com o decorrer do tempo, chegando a 20% em 20 anos³².

A cirurgia deve ser realizada sempre que possível nos tumores malignos de glândulas salivares e inclui: parotidectomia, submandibulectomia e ressecções de segmentos da cavidade bucal (nos casos de tumores das glândulas salivares menores). O tratamento mínimo para neoplasias de baixo grau da porção superficial da glândula parótida é a parotidectomia superficial. Para todas as outras lesões em parótida, deve-se proceder com parotidectomia total, incluindo ressecção de estruturas vizinhas de acordo com o grau de invasão apresentado pelo tumor. Ressecção com margens amplas de segurança, confirmadas por exame patológico de congelação no intraoperatório, é imprescindível. Se o nervo facial estiver envolvido pelo tumor, deve ser sacrificado. A radioterapia pode ser usada em casos em que as condições clínicas do paciente não permitirem intervenção cirúrgica.

Tumores de alto grau de malignidade cursam com maior incidência de metástase linfonodal, e a remoção de linfonodos cervicais (esvaziamento cervical) é necessária mesmo na ausência de linfonodos detectados clinicamente. A radioterapia pós-operatória pode ser utilizada, sobretudo quando as margens cirúrgicas se mostrarem comprometidas. O tratamento com quimioterapia tem sido reservado para lesões não controladas com outras medidas terapêuticas, com intuito paliativo.

Sialorreia

Sialorreia é definida como o transbordamento de saliva pela boca devido à incapacidade de controlar secreções orais³⁴. Pacientes com sialorreia podem apresentar aspiração de saliva (silenciosa ou não) e evoluir com pneumonias de repetição, mesmo que alimentados por sonda enteral ou gastrostomia. A possibilidade de aspiração crônica de saliva deve ser sempre lembrada em pacientes com sialorreia, pois pode resultar em doença pulmonar progressiva, bronquiectasias e até mesmo falência respiratória³⁵.

A etiologia da sialorreia pode ser dividida em causas agudas, associadas a processos inflamatórios da boca e da faringe (p. ex., amigdalites, abscessos cervicais e epiglotites) ou causas crônicas, como desordens neuromusculares (p. ex., paralisia cerebral, esclerose lateral amiotrófica, trauma, paralisia facial, acidente vascular encefálico e outras encefalopatias), que levam à incoordenação da deglutição, resultando em acúmulo de saliva na boca³⁴.

nto dos loendoscopia pode guiar um tratamento cirúrgico mais iscipli- conservador ou mesmo a litotripsia.

Tanto para a avaliação quanto para o seguimento dos pacientes, é importante que haja uma equipe multidisciplinar, composta por clínicos, otorrinolaringologistas, dentistas, fonoaudiólogos e fisioterapeutas. A avaliação clínica, podem-se incluir exames para analisar a deglutição e estimar o risco de aspiração, como a videoendoscopia da deglutição e o videodeglutograma. Nesses exames, ofertam--se bolos alimentares de diferentes consistências e volumes corados com anilina e avalia-se o comportamento durante a deglutição. A videoendoscopia da deglutição apresenta sensibilidade e acurácia em detectar aspiração semelhantes ao videodeglutograma e pode ser realizada à beira do leito, além de não envolver uso de radiação35,36. A avaliação de aspiração de saliva em pacientes gastrostomizados (sem dieta por via oral) pode ser feita pela videoendoscopia da deglutição, sem oferta de bolo alimentar. Aspiração de saliva pode ser evidenciada pela presença de saliva na região subgloticotraqueal ou sugerida quando se detecta estase salivar na região da hipofaringe e do vestíbulo laríngeo, associada à redução da sensibilidade laríngea35,36.

Os tratamentos não cirúrgicos da sialorreia compreendem a fonoterapia, a terapia medicamentosa com drogas com efeito xerostômico (atropina, escopolamina, amitriptilina e glicopirrolato) e a aplicação de toxina botulínica nas glândulas salivares36. Este último procedimento constitui uso não indicado em bula (off-label), mas tem sido empregado em diversos serviços, com segurança e eficácia demonstradas em ensaios clínicos randomizados37. Pode promover alívio sintomático durante o período de ação da toxina (geralmente, alguns meses), não constituindo, contudo, tratamento definitivo para a condição. Existe ainda a opção de procedimentos cirúrgicos, como neurectomia timpânica, ligadura dos ductos submandibulares e parotídeos e submandibulectomia³⁶. Casos refratários ou graves podem exigir outros procedimentos, como separação laringotraqueal ou mesmo laringectomia35,38.

Novas perspectivas

Sialoendoscopia

Embora ainda pouco disponível em nosso meio, a sialoendoscopia vem sendo cada vez mais utilizada. Consiste na introdução de um delgado endoscópio semirrígido nos ductos salivares das glândulas parótida e submandibular, para diagnóstico e tratamento com a preservação da glândula. Permite a observação direta das alterações ductais, com precisão diagnóstica acima de 98% na sialolitíase³⁹. O canal de trabalho do endoscópio permite a passagem de pequenos instrumentos para remoção de cálculos, dilatação do ducto ou para pequenos procedimentos. A remoção de cálculos menores que 4 mm é possível em 91% dos casos, o principal fator prognóstico de sucesso é a mobilidade do cálculo40. As complicações incluem sangramento, ruptura do ducto e lesão de nervos adjacentes41. Mesmo que não seja possível a realização de todo tratamento por via endoscópica, a sia-

Litotripsia

Uma alternativa no tratamento da sialolitíase é a litotripsia extracorpórea que apresenta taxas de cura em torno de 80% dos casos. O tratamento pode requerer múltiplas aplicações e não deve ser feito em caso de infecção aguda ou discrasia sanguínea⁴². Pode não ser viável quando o cálculo não for identificável à USG, mas constitui boa opção para o tratamento de cálculos em glândula parótida⁴³, cuja cirurgia é mais complexa, envolvendo a manipulação do nervo facial.

Também existe a possibilidade do uso do *laser* (ho: Yag *laser*) para litotripsia do cálculo salivar. Esse procedimento é realizado por sialoendoscopia e facilita a remoção dos cálculos mais volumosos⁴⁴.

Considerações finais

As doenças das glândulas salivares compreendem uma série de afecções diferentes que podem ser classificadas como distúrbios do desenvolvimento, doenças inflamatórias agudas (virais e bacterianas) e crônicas (sialolitíase, lesões císticas, doenças granulomatosas, doenças imunológicas, sialoadenose e tumores benignos e malignos). Com o envelhecimento da população, cada vez mais o clínico se defronta com doenças das glândulas salivares, devendo fazer o diagnóstico diferencial entre elas. Anamnese e exame físico continuam a nortear o diagnóstico, mas exames de imagem (sialografia, USG, TC e RM) são bastante úteis. A punção aspirativa por agulha fina é outro recurso diagnóstico frequentemente utilizado em casos crônicos e suspeitos de tumor. Diversas modalidades terapêuticas, clínicas e cirúrgicas, podem ser utilizadas para o tratamento dessas afecções.

Tópicos relevantes para pesquisa rápida

Apesar de o vírus da caxumba ser frequentemente implicado como causa importante de sialoadenites agudas virais, podem ser decorrentes da infecção por outros vírus, como CMV, HIV, influenza, parainfluenza, coxsackie A, echovírus e EBV.

As sialoadenites bacterianas agudas ocorrem pela migração retrógrada de bactérias provenientes da cavidade oral, através do ducto da glândula. Pacientes mais suscetíveis são aqueles com diabete melito, distúrbios da função renal, distúrbios eletrolíticos, com má higiene bucal e pacientes convalescentes após cirurgia. Outros fatores predisponentes incluem cálculos (sialolitíase), estenose ductal e diminuição do volume salivar (decorrente de várias causas). Germes Gram-positivos, sobretudo o *Staphylococcus aureus* (50 a 90% dos casos), são os mais comumente responsáveis pela infecção.

A sialolitíase compreende a formação de cálculos nos ductos das glândulas salivares. Ocorre principalmente na glândula submandibular (80% dos casos). O quadro clínico compõe-se de dor em cólica pós-prandial e aumento da região da glândula. A estase salivar predispõe a infecções secundárias, que podem levar a estreitamentos do ducto e atrofia do parênquima glandular. O diagnóstico pode ser feito pelo exame físico, quando o cálculo for palpável no assoalho da boca, ou por exames de imagem, como sialografia, USG e TC.

Na sialoadenite crônica, ocorrem episódios repetidos de inflamação das glândulas salivares e que levam à destruição do parênquima e à substituição por tecido fibroso, associado a infiltrado linfocítico. Geralmente ocorre quando há estase salivar por diminuição da taxa de secreção de saliva ou obstrução ductal. Cria-se, nesses casos, situação favorável à ascensão retrógrada de bactérias da boca, o que leva a infecções de repetição da glândula. Os períodos de remissão podem durar semanas a meses.

As infecções granulomatosas das glândulas salivares podem ser de natureza infecciosa, imunológica ou mesmo idiopática. Tuberculose, toxoplasmose, sarcoidose e granulomatose de Wegener são alguns exemplos. Manifestam-se com edema agudo ou crônico da glândula, geralmente, não acompanhado de dor, podendo mimetizar neoplasia.

Cerca de 75% dos tumores das glândulas salivares são neoplasias benignas, sendo o adenoma pleomórfico o tipo histológico mais comum. A maioria dos tumores das glândulas salivares origina-se na glândula parótida (70%), seguida pela glândula submandibular e pelas glândulas salivares menores. A presença de uma massa tumoral nas glândulas submandibulares e glândulas salivares menores deve chamar a atenção do clínico, pois tem maior risco de ser maligna quando comparado à glândula parótida. Crescimento rápido, dor, presença de paralisia de nervo adjacente, fixação da massa na pele ou em estruturas adjacentes e linfadenomegalia cervical sugerem malignidade. Exames de imagem (USG, TC e RM) e PAAF são úteis para o diagnóstico.

Referências bibliográficas

- Batsakis JG. Physiology of salivary glands. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, (eds.) Otolaryngology head and neck surgery. 2.ed. St. Louis: Mosby Year Book; 1993. pp.986-96.
- Sanches D, Sondermann A, Brandão LG. Sialoadenites em crianças. In: Campos CAH, Costa HO, (eds.). Tratado de otorrinolaringologia. São Paulo: Roca; 2002.
- Edgar WM. Saliva: its secretion, composition, and functions. Br Dent J. 1992;172(8):305-12.
- Guyton ac. Tratado de fisiología médica. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1987. p.623-5.
- Kane WJ, McCaffrey TV. Infections in salivary glands. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, (edis.). Otolaryngology head and neck surgery. 2.ed. St Louis: Mosby Year Book; 1993. p.1008-17.
- Fraiha PM, Fraiha PT. Sialoadenites. In: Campos CAH, Costa HO, (eds.). Tratado de otorrinolaringologia. São Paulo: Roca; 2002. p.474-81.
- Prado FAP, Imamura R, Voegels RL. Doenças agudas das glândulas salivares. In: Martins HS, Damasceno MCT, Awada SB, (eds.). Pronto-socorro: condutas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Barueri: Manole; 2007. p.691-5.
- Campelo VEL, Migiara ID. Parotidite recorrente da infância: estudo em longo prazo de cinco casos e revisão da literatura. Rev Bras Otorrinolarigologia. 2005;71:570-5.

- Butt FYS. Benign diseases of the salivary glands. In: Lalwani AK, editor. Current diagnosis & treatment in otolaryngology - Head & neck surgery. New York: Mc-Graw-Hill; 2004. pp.307-24.
- Bhatty MA, Piggott TA. Chronic nonspecific parotid sialadenitis. Br J Plast Surg. 1998;51(7):517-21.
- 11. Kastin B, Mandel L. Alcoholic sialosis. NY State Dent J. 2000;66(6):22-4.
- Pape SA, Macleod RI, McLean NR, Soames JV. Sialadenosis of the salivary glands. Br J Plast Surg. 1995;48(6):419-22.
- Sjögren H. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitus Sicca. Acta Ophthalmol. 1933;11:1-151.
- Gannot G, Lancaster HE. Clinical course of primary Sjögren Syndrome; salivary, oral, and serologic aspects. J Rheumatol. 2000;27(8):1905-9.
- Langford RJ, Whear NM. Scrology should be a routine investigation when presented with a major salivary gland lump. Br J Oral Maxillofac Surg. 2000;38(2):158-9.
- Uccini S, D'Offizi G. Cystic lymphoepithelial lesions of the parotid gland in HIV--1 infection. AIDS Patient Care STDS. 2000;14(3):143-7.
- Surattanont F, Mandel L, Wolinsky B. Bilateral parotid swelling caused by sarcoidosis. J Am Dent Assoc; 2002;133(6):738-41.
- Garcia-Porrua C, Amor-Dorado JC, Gonzalez-Gay MA. Unilateral submandibular swelling as unique presentation of Wegener granulomatosis. Rheumatol. 2001;40:953-4.
- Holley HP. Successful treatment of cat-scratch disease. JAMA. 1988;259:1347.
- Balatsourias DG, Kaberos AK, Eliopoulos PN, et al. Cervicofacial actinomycosis presenting as acute upper respiratory tract. J Laryngol Otol. 1994;108:801-3.
- Bennhoff DF. Actinomycosis. Diagnostic and therapeutic considerations and a review of 32 cases. Laryngoscope. 1984;94:1198-217.
- Imbery TA, Edwards PA. Necrotizing sialometaplasia: literature review and case reports. J Am Dent Assoc. 1996;127(7):1087-92.
- Hanna EY, Suen JY. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, (eds.). Otolaryngology head and neck surgery. 3. ed. St. Louis: Mosby Year Book; 1998. pp.1255-302.
- Santucci M, Gallo O, Calzolari A, Bondi R. Detection of epstein-barr viral genome in tumor cells of warthin's tumor of parotid gland. Am J Clin Pathol. 1993;100:662-5.
- Zheng W, Shu XO, Ji BT, Gao YT. Diet and other risk factors for cancer of the salivary glands: a population-based case-control study. Int J Cancer. 1996;67(2):194-8.
- Pinkston JA, Cole P. Cigarette Smoking and Warthin's Tumor. Am J Epidemiol. 1996;144:487-92.
- Johns MM 3rd, Westra WH, Califano JA, Eisele D, Koch WM, Sidransky D. Allelotype of salivary gland tumors. Cancer Res. 1996;56(5):1151-4.
- Rice DH. In: Cummings CWH, Califano JA, Eisele DE, (eds.). Otolaryngology head and neck surgery. 3.ed. St. Louis: Mosby Year Book; 1998. pp.1223-33.
- Heller KS, Attie JN, Dubner S. Accuracy of frozen section in the evaluation of salivary tumors. Am J Surg. 1993;166(4):424-7.
- Simpson RHW. Classification of salivary gland tumors a brief histopathological review. Histol Histopathol. 1995;10:737-46.
- Phillips PP, Olsen KD. Recurrent pleomorphic adenoma of parotid gland: report of 126 cases and a review of the literature. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1995;104:100-4.
- Costa HOO, Vianna MR. Tumores das glândulas salivares. In: Campos CAH, Costa HO, (eds.). Tratado de otorrinolaringologia. São Paulo: Roca, 2002.
- Rocha P, Rocha Jr P. In: Brandão LG, Ferraz AR, (eds.). Cirurgia de cabeça e pescoço. São Paulo: Roca, 1989. pp.217-29.
- Lal D, Hotaling AJ. Drooling. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;14(6):381-6.
- Boesch RP, Daines C, Willging JP, Kaul A, Cohen AP, Wood RE, et al. Advances in the diagnosis and management of chronic pulmonary aspiration in children. Eur Resp J. 2006;28(4):847-61.
- Santoro PP, Imamura R. Disfagia: diagnóstico e tratamentos. In: Costa SS, Tsuji DH, Lessa MM, Cruz OLM, (eds.). PRO-ORL Programa de atualização em Otorrinolaringologia. Porto Alegre: Artmed/Panamericana; 2006. pp.147-89.
- Lim M, Mace, A, Reza Nouraei SA, Sandhu G. Botulinum toxin in the management of sialorrhoea: a systematic review. Clin Otolaryngol. 2006;31(4):267-72.
- Meningaud JP, Arnnop PP, Chikhani L, Bertrand JC. Drooling of saliva: A review of the etiology and management options. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006;101(1):48-57.
- Strychowsky JE, Sommer DD, Gupta MK, Cohen N, Nahlieli O. Sialendoscopy for the management of obstructive salivary gland disease: a systematic review and meta-analysis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2012;138:541-7.
- Luers JC, Grosheva M, Stenner M, Beutner D. Sialendoscopy: prognostic factors for endoscopic removal of salivary stones. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;137:325-9.
- Walvekar RR, Razfar A, Carrau RL, Schaitkin B. Sialendoscopy and associated complications: a preliminary experience. Laryngoscope. 2008;118:776-9.
- Guerre A, Katz P. Extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL) for salivary gland stones: a retrospective study of 1571 patients. Rev Stomatol Chir Maxillofac. 2011;112(2):75-9.
- Andretta M, Tregnaghi A, Prosenikliev V, Staffieri A. Current opinions in sialolithiasis diagnosis and treatment. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2005;25(3):145-9.
- Phillips J, Withrow K. Outcomes of holmium laser-assisted lithotripsy with sialendoscopy in treatment of sialolithiasis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2014;150(6):962-7.

Roseli Saraiva Moreira Bittar

SUMÁRIO

Introdução, 216 Investigação, 217

Nistagmo espontâneo, 217

Testes clínicos provocativos, 217

Teste de Romberg, 217

Fukuda-Unterberger, 218

Dix-Hallpike, 218

Exame otoscópico, 218

Exame otoneurológico, 219

Exames de imagem, 219

Avaliação de especialista, 219

Tratamento geral das vestibulopatias, 219

Síndromes vestibulares mais comuns, 220

Vertigem postural paroxística benigna, 220

Neurite vestibular, 221

Síndrome de Ménière, 221

Fístula perilinfática, 222

Vestibulopatias relacionadas à migrânea, 222

As vertigens somatopsíquicas, 222

Considerações finais, 223

Referências bibliográficas, 223

Introdução

Aproximadamente 20% dos pacientes que procuram o clínico geral apresentam algum tipo de tontura¹⁻⁴. A tontura é a terceira queixa clínica em um ambulatório geral, perdendo apenas para a dor e a fadiga⁵. Predomina no sexo feminino (1,3 para 1) e a incidência sobe em relação direta com a idade, apresentando pico entre 65 e 75 anos^{6,7}. Grande porcentagem das tonturas tem evolução benigna e sofre compensação natural^{8,9}, no entanto, pode ocorrer como o primeiro sintoma de doenças de maior gravidade, como o acidente vascular encefálico (AVE) ou tumores.

Define-se tontura como uma ilusão de movimento, que pode adquirir inúmeras características: flutuação, vertigem, desequilíbrio, lateropulsão etc. É o principal sintoma das vestibulopatias, mas nem sempre tem origem no labirinto e pode ser neurológica, visual, cervical, somatossensorial ou ainda uma manifestação de processo clínico sistêmico^{6,10}. A tontura é um sintoma de ava-

liação subjetiva e não mensurável e a melhor forma de investigação é solicitar ao paciente que descreva as sensações sem utilizar a palavra "tontura". Essa descrição é muito mais difícil do que parece. É fundamental a investigação de sintomas associados e os prováveis fatores desencadeantes da tontura, pois aproximadamente 70% destas podem ser diagnosticadas apenas pela boa história¹¹. A análise minuciosa da queixa é a melhor ferramenta de investigação e, na maioria das vezes, dirige à etiologia, seja ela otológica, neurológica, cervical ou secundária a alterações clínicas, como arritmias cardíacas, efeitos colaterais de medicamentos ou distúrbios metabólicos.

As tonturas de origem não vestibular costumam ser mal definidas como mal-estar, zonzeira, "cabeça leve", sensação de desmaio etc. Na maioria das vezes esses sintomas refletem a má perfusão do sistema nervoso central (SNC) e podem estar associados a problemas cardíacos, hipotensão postural medicamentos, episódios isquêmicos ou distúrbios do metabolismo¹². Sintomas neurológicos como cefaleia, parestesias, comprometimento do nível de consciência e distúrbios motores são indicativos de comprometimento do SNC, como meningite, hemorragia intracraniana, migrânea etc. Geralmente, as tonturas de origem central costumam ser mais insidiosas e menos dramáticas que as de origem vestibular. Os sintomas relacionados com as diversas causas da tontura podem ser observados no Quadro 1.

A principal manifestação de comprometimento do sistema vestibular, especialmente na fase aguda, é a vertigem-tontura definida como sensação de rotação. A presença indica assimetria de atividade neural entre os núcleos vestibulares. Geralmente tem início súbito e ocorre em surtos, algumas vezes acompanhados por náuseas ou vômitos. Na maioria das vezes, a vertigem é resultado de um distúrbio vestibular periférico ou de conexões centrais. Em concomitância, podem ser observados o desvio da marcha e a oscilopsia, que é a sensação de movimentação ou oscilação dos objetos no campo visual durante os movimentos da cabeça. A evolução é pontual, durando de segundos a alguns dias na dependência da etiologia, e desaparecendo assim que ocorre a compensação central fisiológica, em até 3 ou 4 semanas. As vertigens

	Periférica	Central	Outras causas
Tipo de tontura	Vertigem	Desequilíbrio	Instabilidade
	Oscilopsia	Ataxia inespecifica	inespecifica
Duração	Segundos a dias	Dias a semanas	Variável
Fixação ocular	Alivia os sintomas	Indiferente	Indiferente
Sintomas Otológ associados	Otológicos	gicos Neurológicos	Distônicos
			Comorbidades associadas
			Uso de medicamentos: álcool, antidepressivos, furosemida ¹¹
Início	Súbito	Insidioso	Incaracterístico
Fatores de piora		Sem relação com	Sem fatores desencadeantes
		movimento	Situações angustiantes

inespecíficas e de longa duração não atendem a essas premissas e são de provável origem psicogênica¹³.

As queixas otológicas como hipoacusia, zumbido ou plenitude auricular são sugestivas de localização periférica. Nem sempre a vertigem está presente nas doenças vestibulares, especialmente no período de cronicidade. Em fase tardia, as vestibulopatias podem manifestar-se com sintomas como instabilidade postural, sensação de cabeça leve, pré-síncopes ou quedas. Essas queixas geralmente são provocadas pelas comorbidades associadas è maioria das doenças vestibulares¹⁴. Entre as comorbidades frequentemente associadas às vestibulopatias podem ser citadas as cervicalgias¹⁵, disfunções do metabolismo¹⁶, disfunções hormonais¹⁷, envelhecimento^{18,19}, causas centrais²⁰⁻²², psicogênicas, uso de drogas etc.

Investigação

Nistagmo espontâneo

O nistagmo espontâneo é a manifestação clínica da assimetria da informação neural dos núcleos vestibulares. Quando tem origem periférica, o nistagmo é inibido pela fixação visual. A origem está no tônus desigual entre a musculatura extrínseca dos globos oculares que é mantido pelo sistema vestibular. Os nistagmos periféricos são comumente unidirecionais, horizontais ou rotatórios, possuem uma fase lenta (vestibular) e outra rápida (correção central), velocidade constante e aumentam a frequência com o deslocamento do olho na direção da componente rápida. A direção do nistagmo é dada pela componente rápida que, em geral, tem direção contrária ao labirinto menos funcionante²³. Os nistagmos espontâneos verticais não podem ser explicados pelo envolvimento único do labirinto, portanto, sugere etiologia central²⁴.

Testes clínicos provocativos^{24,25}

Nistagmo semiespontaneo^{26,27}

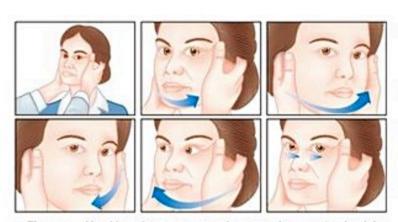
O nistagmo semiespontaneo é aquele desencadeado pelo olhar excêntrico. O paciente é solicitado a desviar o olhar 30 graus para a esquerda e para a direita; para cima e para baixo. As síndromes vestibulares periféricas estão geralmente associadas ao nistagmo predominantemente horizontal que bate em uma única direção. Caracteristicamente, esse nistagmo se intensifica para o lado da componente rápida (lei de Alexander)²⁸. O aparecimento de nistagmos verticais ou que mudam de direção no desvio do olhar sugerem o comprometimento do SNC – cerebelo ou tronco cerebral²⁹.

Head impulse test

É um teste útil para observação da falha da informação vestibular aos núcleos oculomotores como resposta ao desvio cefálico - o reflexo vestíbulo-ocular. Quando há comprometimento de um dos labirintos, há dificuldade em manter a fixação do olhar à rotação da cabeça para o lado comprometido, pois a correção do globo ocular depende de informação vestibular periférica. Assim, o teste consiste em ficar de frente para o paciente, segurando sua cabeça entre as mãos. O paciente é solicitado a fixar um ponto entre os olhos do examinador e, dessa forma, sua cabeça é girada bruscamente para um dos lados: quando o giro é efetuado para o lado comprometido há um atraso do ajuste vestibular na correção do olhar. Esse atraso manifesta-se da falha da fixação do olhar e uma sacada corretiva para manter a imagem na retina. A positividade do teste sugere comprometimento vestibular do lado para o qual foi efetuado o giro cefálico. Os casos de vertigem com teste normal são suspeitos de lesões agudas do SNC (Figura 1).

Skew deviation30

O teste do skew deviation identifica o estrabismo vertical. O desalinhamento vertical dos olhos resulta de uma assimetria do tônus vestibular e envolve a informação otolítica de repouso que segue para os núcleos oculomotores. Costuma ser parte do chamado ocular tilt reaction



■ Figura 1. Head impulse test mostrando atraso da correção do globo ocular com sacada corretiva para a esquerda na movimentação brusca da cabeça para o lado direito. O teste indica comprometimento da função labiríntica do lado direito.

(OTR), que inclui ainda o desvio lateral da cabeça e o giro do globo ocular. Esse estrabismo pode ser observado com a oclusão alternada dos olhos. O paciente olha para um ponto na face do examinador e este oclui alternadamente o olho direito e esquerdo, observando se há ou não correção do olhar para a linha mediana. Embora possa estar presente em síndromes periféricas, o olhar desalinhado é sugestivo de comprometimento de fossa posterior²⁹.

HINTS31

Os três testes provocativos acima descritos head impulse test (HI), nistagmo semiespontâneo (N) e o skew deviation (TS) compõem a sigla inglesa HINTS, que identifica os três sinais oculomotores a indicar envolvimento ou não do SNC. Trata-se de alternativa clínica rápida, de grandes sensibilidade e especificidade para os infartos que envolvem o cerebelo e o tronco cerebral. Estão presentes precocemente, nas primeiras 24 a 42 horas do início dos sintomas e precedem as alterações observadas na ressonância magnética (RM).

Teste de Romberg

O teste de Romberg consiste em pedir ao paciente que fique em pé, com os pés juntos e os olhos fechados. O teste é positivo quando a estabilidade corporal pode ser mantida com os olhos abertos, mas não sem a informação visual. É um teste consistente com doença vestibular ou proprioceptiva. Infelizmente, a sensibilidade é baixa no que diz respeito ao diagnóstico das tonturas, ficando ao redor de 19% nas labirintopatias¹⁰.

Fukuda-Unterberger

O teste de Fukuda é uma investigação dinâmica do equilíbrio. O paciente é solicitado a marchar no lugar, com os olhos fechados por um minuto. O teste é considerado positivo quando houver deslocamento anterior ou posterior maior que meio metro e/ou desvio lateral de mais de 30 graus, comumente para o lado que apresenta menor atividade vestibular. Os pacientes que apresentam lesões do SNC costumam oscilar o corpo durante a marcha, eventualmente com queda.

Dix-Hallpike

Nesse teste, o paciente passa rapidamente da posição sentada à deitada com a cabeça pendente na maca (mais ou menos 30°) e rodada lateralmente a 45° com a orelha a ser testada voltada para o solo (Figura 2). Na presença de partículas em suspensão, essa movimentação da cabeça provoca o deslocamento gravitacional da endolinfa e da cúpula do canal semicircular posterior, produzindo um nistagmo característico com latência de 2 a 5 segundos, que desaparece alguns segundos depois. O paciente é mantido com a cabeça rodada e pendente por aproximadamente 30 segundos, para que sejam observadas a latência e a duração do nistagmo. Ao retornar à posição sentada inicial, pode aparecer um nistagmo, geralmente menos intenso, em direção contrária à observada na situação de teste32. A positividade do teste é dada pelo surgimento de nistagmo torsional paroxístico após latência de alguns segundos, no sentido horário no olho esquerdo (ao testar o canal posterior esquerdo) ou anti-horário no olho direito (no teste do canal posterior direito). O olho contralateral à orelha testada apresenta nistagmo vertical para cima33. O teste tem importância particular na diferenciação dos nistagmos de origem central ou periférica, conforme Quadro 2.

Exame otoscópico

Se a história e os sinais clínicos sugerem síndrome periférica, o exame otoscópico é fundamental para afas-

Quadro 2. Características do nistagmo de posicionamento de origem central

Sem latência

Duração prolongada, geralmente maior que 60 segundos

Puro vertical ou puro torsional

Não relacionado ao plano do canal estimulado

Não fatigável com a repetição da manobra

Intensidade do nistagmo e da vertigem cresce e decresce

Mudança de direção

Náuseas e vômitos presentes e sem associação com intensidade do nistagmo e da vertigem

Sinais cerebelares e oculomotores presentes

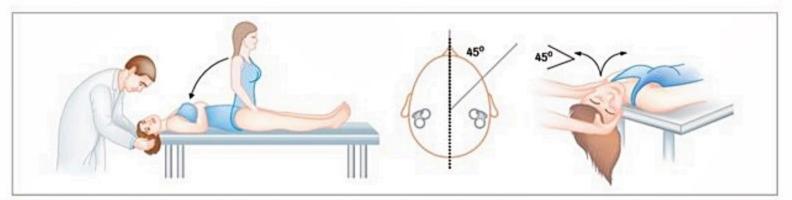


Figura 2. Teste de Dix-Hallpike do lado direito para observação do nistagmo induzido pelo posicionamento da cabeça.

tar problemas locais, como infecções, retrações, perfurações, hemotímpano etc.

Exame otoneurológico

O exame otoneurológico compreende a avaliação funcional computadorizada do labirinto (audição e equilíbrio). É composto por audiometria, impedanciometria e nistagmografia. A audiometria básica consiste na medição dos limiares auditivos e da discriminação da fala. A impedanciometria avalia a pressão interna da orelha média e o reflexo estapediano. O termo nistagmografia se refere a uma combinação investigativa do nistagmo vestibular, oculomotricidade e provas calóricas com gravação dos movimentos oculares. O teste utiliza estímulos não fisiológicos (água ou ar no conduto auditivo externo) para induzir um gradiente térmico dentro dos canais semicirculares. A baixa resposta após a estimulação sugere lesão do órgão periférico ou das vias vestibulares. Na ausência de outros sinais de localização no SNC, é um sinal de doença vestibular23. Não há indicação de exames vestibulares específicos durante uma crise labiríntica, pois são desconfortáveis e não trazem dados que auxiliem na abordagem clínica nessa fase da doença.

Exames de imagem

A RM é o exame de eleição para a orelha interna e as lesões do SNC²⁴. Um exame de imagem com urgência, preferencialmente a RM em um paciente com vertigem, deve ser solicitado frente à associação a um ou mais dos sintomas³⁴ (Quadro 3):

- Vertigem súbita, persistente e isolada.
- Vertigem súbita com head impulse test normal.
- Vertigem súbita com cefaleia, especialmente em região occipital.
- Vertigem súbita acompanhada de sinais neurológicos.
- Vertigem súbita e surdez sem história pregressa compatível com síndrome de Ménière.

Avaliação de especialista

A avaliação por otorrinolaringologista ou neurologista deve ser solicitada na presença de alguns fatores de alerta¹¹:

- Vertigem incapacitante ou ataxia desproporcional à tontura.
 - Tontura persistente por mais de quatro semanas.
- Doenças localizadas no labirinto, com ou sem vertigem.
 - Comprometimento da audição.
 - Nistagmo vertical, dissociado ou multidirecional.
 - Sinais neurológicos focais.

Tratamento geral das vestibulopatias

O objetivo do tratamento das vertigens em sua fase aguda é aliviar os sintomas apresentados e proporcionar alívio ao doente.

	Periférica	Central	
Nistagmo	Unidirecional	Velocidade aumenta e diminui	
	Velocidade constante	Multidirecional, vertical	
	Aumenta na direção da componente rápida	Não inibe com a fixação ocular	
	Horizontais ou rotatórios		
	Inibe com a fixação ocular		
Náuseas	Presentes	Variável	
Head impulse test	Comprometido	Comprometido ou não	
Sintomas audiológicos	Geralmente presentes	Presentes ou não	
Fukuda-Unterberg	Desvio lateral	Oscilação importante	
Eletronistagmografia	Oculomotricidade normal	Oculomotricidade pode estar comprometida	
	Prova calórica: sinais de comprometimento do órgão periférico	Prova calórica: sinais de comprometimento do SNC	

Os medicamentos de escolha para o tratamento das labirintopatias são os antieméticos, como o dimenidrato e metoclopramida, os anti-histamínicos, como a prometazina, e os benzodiazepínicos, como o diazepam. Quando houver náuseas e vômitos os medicamentos devem ser usados preferencialmente por via intramuscular ou retal.

Passado o estado de náuseas e vômitos, pode ser usado medicamento por período limitado para conforto do paciente. Há alguns anos os medicamentos de eleição nesse período eram os bloqueadores de canais de cálcio, como a cinarizina e flunarizina. Atualmente, após elucidação dos mecanismos de compensação central e farmacodinâmica das drogas, a preferência é por medicamentos que sabidamente auxiliam na compensação central, como a beta-histina, que promove a liberação de histamina no núcleo vestibular. A histamina atua no SNC como neurotransmissor modulador da atividade vestibular e está relacionada à efetividade da compensação central³⁵.

Todo e qualquer medicamento na fase aguda deve ser utilizado durante o menor tempo possível, pois os depressores vestibulares implicam em retardamento da compensação vestibular central fisiológica, cronificando a tontura. Para os casos que apresentam crises mais intensas periodicamente, antieméticos como o dimenidrinato ou a meclizina podem ser ministrados na vigência dos sintomas, mas nunca em horários predefinidos.

Quando o paciente apresenta um diagnóstico específico, o tratamento deve ser direcionado à causa. É cada vez menos aceito o uso de medicamentos na abordagem das vestibulopatias crônicas não específicas. O espaço anteriormente utilizado pelo medicamento foi hoje ocupado, com muita vantagem, pelos métodos de reabilitação vestibular.

Não se entenda reabilitação vestibular como uma receita de exercícios que o doente deve seguir, mas como uma completa abordagem do distúrbio de equilíbrio apresentado. O início do programa deve ser tão rápido quanto possível, com a finalidade de promover a melhor compensação. O programa básico deve seguir alguns princípios³⁶:

- Orientação ao paciente, com explicações sobre a doença e os benefícios do tratamento. Essa conduta propicia apoio psicológico ao doente que, não raro, acredita que o problema possa ter maior gravidade do que a real, desenvolvendo uma série de posturas e comportamentos inadequados.
- Tratamento de reabilitação necessário à compensação fisiológica.
- Medicação adequada que auxilie o tratamento proposto, apenas quando necessário.

Síndromes vestibulares mais comuns

Segundo o programa Bettering the Evaluation and Care of Health (BEACH), que avaliou 652 portadores de tontura que procuraram o clínico geral em dois anos, as vestibulopatias mais encontradas foram a vertigem posicional paroxística benigna (VPPB) em 38,7% dos casos, neurite vestibular (31,9%), síndrome de Ménière (17,4%) e outras vestibulopatias (12,1%)¹⁰.

Vertigem postural paroxística benigna

A VPPB é a mais comum das doenças vestibulares de origem periférica, caracterizada por ataques muito rápidos de vertigem, com nistagmo de posicionamento quando a cabeça assume determinadas posições no espaço. Essa vertigem é atribuída ao movimento de partículas livres na endolinfa por ação da força gravitacional e pode acometer qualquer um dos canais semicirculares, embora seja muito mais frequente no canal semicircular posterior em função da posição anatômica³³. Caracteristicamente são vertigens que duram segundos e cessam espontaneamente. Após a crise, muitos pacientes referem

mal-estar e náuseas com alguma instabilidade que pode durar horas.

A pesquisa diagnóstica da VPPB é realizada pela manobra de Dix-Hallpike em que se observam os nistagmos anteriormente descritos. Quando o canal acometido é o lateral, o nistagmo induzido pelo posicionamento da cabeça é horizontal. Nesse caso, a direção apontará para o solo (geotrópico) se as partículas estiverem livres na endolinfa ou terá direção contrária ao solo (ageotrópico), caso estejam aderidas à cúpula do canal.

Na maioria, os casos de VPPB regridem espontaneamente, assim que cessado o período de adaptação natural do SNC. Não são indicados medicamentos sedantes vestibulares, uma vez que a vertigem tem causa mecânica e apresenta bons resultados com as manobras de reposicionamento e o uso de depressores vestibulares interfere na recuperação funcional do sistema. Nos últimos anos, tem-se observado o grande volume de publicações a respeito da VPPB, variantes clínicas, métodos de diagnóstico e reposicionamento das partículas. É importante, no entanto, lembrar que a forma pura corresponde a uma pequena porcentagem dos casos diagnosticados, e é vital importância investigar possíveis fatores causais do descolamento das partículas.

Entre as manobras para a reposição das partículas em suspensão, a mais utilizada clinicamente é a manobra de Epley (Figura 3). O paciente é colocado na posição de diagnóstico de Dix-Hallpike (Figura 2) e assim permanece até o desaparecimento do nistagmo e da tontura, de um a dois minutos. A cabeça é lentamente girada 90º para o lado oposto, assim mantida por mais um a dois minutos. O corpo é rodado para a posição de decúbito lateral, seguido pela movimentação de 90º da cabeça até que o nariz aponte para o chão em um ângulo de 45º do plano do solo. Essa posição é mantida por 30 a 60 segundos, e então o paciente é orientado a encostar o queixo no peito e sentar-se lentamente.

Em alguns casos de má evolução, além da busca do fator desencadeante do processo, são indicadas outras técnicas fisioterápicas, que não o reposicionamento de partículas. Em alguns casos, pode ser indicada a intervenção cirúrgica, quando houver persistência da queixa após várias tentativas de reposição e tratamento.

A VPPB pode ser mimetizada por disfunções cerebelares. Alguns dados auxiliares como sintomas neurológi-

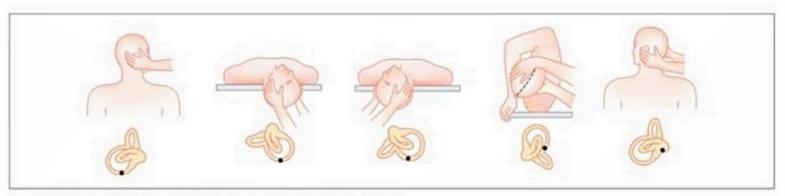


Figura 3. Sequência da manobra de Epley com início na orelha direita.

cos podem estar presentes, embora não obrigatoriamente. Curiosamente, alguns desses casos respondem satisfatoriamente às manobras de reposição, como relatado por Greters et al.²². As principais características centrais do nistagmo de posicionamento podem ser observadas no Quadro 2.

Neurite vestibular

As neurites vestibulares são por excelência as doenças de origem periférica que podem se manifestar em episódio único, prolongado e violento de vertigem. Além da vertigem clássica, o paciente pode apresentar sintomas neurovegetativos intensos, com náuseas e vômitos incoercíveis, e pode necessitar de internação. Não há hipoacusia associada. A neurite é conhecida popularmente como labirintite, termo inadequado, pois é utilizado para a infecção do labirinto consequente à infecção da orelha média.

Com frequência o doente relata infecção de vias aéreas alguns dias antes do episódio. De maneira geral, há apenas um episódio de vertigem, seguido por período de instabilidade e resolução em aproximadamente uma a duas semanas. Alguns doentes, entretanto, podem não apresentar compensação adequada da lesão vestibular e sintomas mais brandos por muitas semanas.

O principal diagnóstico diferencial da neurite vestibular é o infarto cerebelar, que pode se manifestar exclusivamente por vertigem³⁴. A falta de inibição do nistagmo pela fixação ocular e a integridade do reflexo vestíbulo-ocular durante o *head impulse test* fecham o diagnóstico de síndrome vertiginosa de origem central.

O tratamento inicial é feito com depressores labirínticos potentes como a prometazina, que deve ser descontinuado assim que possível para não prejudicar a compensação fisiológica^{20,37}. Alguns estudos sugerem que a corticoterapia favoreça à evolução da doença³⁸. Assim que o doente suportar, tão precocemente quanto possível, devem ser instituídos exercícios de reabilitação vestibular. Mesmo com medicação depressora vestibular, os exercícios têm-se mostrado altamente benéficos na restituição da função do sistema³⁹.

Síndrome de Ménière

Classicamente caracterizada por crises vertiginosas acompanhadas de diminuição da audição, zumbidos e sensação de ouvido cheio (plenitude auricular), a SM pode ser incompleta, apresentando apenas um ou dois destes sintomas. Nos períodos intercrise, pode haver ausência de sintomas, persistência das queixas auditivas ou ainda desequilíbrio ao movimento. A prevalência é estimada em aproximadamente 7% das vestibulopatias de origem periférica⁴⁰. Algumas etiologias estão relacionadas ao desenvolvimento da hidropsia – substrato anatomopatológico da SM, como infecções da orelha média, distúrbios metabólicos, traumatismos, migrânea e otosclerose. Quando não é identificado um possível fator causal, a SM é denominada doença de Ménière (DM).

Os primeiros estudos anatomopatológicos documentaram a distensão do espaço endolinfático (hidropsia), nos casos confirmados de SM. Muito embora a hidropsia endolinfática tenha sido apontada como a alteração histopatológica causal da SM, ainda hoje essa relação é incerta. Recentemente, os estudos post morten de ossos temporais demonstraram que a hidropsia está presente em outras doenças da orelha e mesmo em pacientes que nunca apresentaram vertigens. Sendo assim, a hidropsia seria um marcador e não a causa da SM41,42. Diversas pesquisas a respeito da real etiologia da SM têm apontado a concentração plasmática da vasopressina (hormônio antidiurético [HAD]) e a atuação nas aquaporinas presentes na orelha interna43-45. Outros autores consideram a síndrome como uma manifestação isquêmica regional42. Portanto, longe de ser esclarecida, a etiologia da SM continua uma incógnita.

A evolução da SM costuma ser lenta e benigna, mas alguns casos podem evoluir rapidamente levando à surdez – motivo pelo qual deve ser acompanhada criteriosamente. A busca de possíveis etiologias, bem como o tratamento, deve ser o objetivo maior da investigação clínica.

O diagnóstico da SM é clínico. As crises de vertigem são acompanhadas de plenitude auricular, zumbidos e hipoacusia, que muitas vezes precedem o início da tontura. Ao final da crise, o paciente se torna assintomático ou persiste com desequilíbrio leve e/ou zumbidos. Com o passar do tempo, não mais ocorre a flutuação dos sintomas e a lesão labiríntica é instalada. Há perda grave da audição e hiporreflexia labiríntica. A audiometria e a eletronistagmografia demonstram o grau de comprometimento da orelha afetada. Outro exame utilizado para a documentação da hidropsia é a eletrococleografia, realizada por potencial evocado auditivo. A especificidade é também discutida em literatura, visto que o exame normal não afasta a suspeita⁴⁶.

O tratamento profilático das crises é muito controverso em literatura^{47,48}. Mesmo não sendo comprovada a origem dos sintomas da SM, muitos tratamentos são baseados na tentativa de reduzir o grau de hidropsia endolinfática³⁴. São propostos dieta, diuréticos⁴⁹, beta-histina⁵⁰, corticosteroides⁵¹ e psicoterapia⁵². Infelizmente, nenhuma dessas abordagens mostrou beneficios em longo prazo na preservação da audição⁵³.

Recentemente, surgiu uma nova proposta de tratamento clínico baseada na teoria da concentração plasmática da vasopressina e o efeito sobre as aquaporinas. O tratamento é baseado na diluição do hormônio pela ingestão elevada de água⁵⁴. Durante as crises, os depressores vestibulares, como a meclizina e o dimenidrinato, podem ser utilizados com parcimônia a fim de reduzir os sintomas, sem prejudicar a compensação central. Os bloqueadores de canais de cálcio, antigamente muito utilizados, caíram em desuso por conta dos efeitos colaterais.

A cirurgia da SM é um tratamento de exceção e deve ser ponderado após o tratamento clínico sem o sucesso esperado. Entre as cirurgias propostas estão os procedimentos conservadores, como a descompressão do saco endolinfático e os destrutivos, como a labirintectomia química e a neurectomia do nervo vestibular.

Fístula perilinfática

Define-se fístula labiríntica como uma comunicação anormal entre as orelhas interna e média. Apresenta-se clinicamente como um surto agudo de vertigem acompanhado de perda auditiva, geralmente precedida por esforço físico ou trauma, embora possa ser espontânea. O diagnóstico é controverso e não há um exame que possa ser considerado conclusivo, ficando a história clínica como indício mais importante para a conclusão final. O aumento da pressão intracraniana por manobra de Valsalva, tosse, espirros ou sons intensos pode desencadear a vertigem. Outro sintoma muito sugestivo de fístula é nistagmo e vertigem desencadeados por sons (fenômeno de Túlio)⁵⁵.

Um teste clínico utilizado para a documentação da fístula perilinfática é a observação do aparecimento de nistagmo quando aumentada a pressão no conduto auditivo externo por meio de uma pera de borracha ou por compressão digital do tragus – sinal da fístula ou de Hennebert. A ausência, no entanto, não exclui o diagnóstico, que será de certeza apenas quando observado o extravasamento da endolinfa para o ouvido médio durante uma cirurgia exploradora. A audiometria é o exame de escolha para a demonstração de comprometimento auditivo.

Não há tratamento medicamentoso resolutivo para esses casos. Recomenda-se repouso no leito com a cabeça elevada evitando-se esforços com o intuito de não aumentar a pressão sobre a fístula por duas a três semanas. Para aliviar a vertigem são utilizados depressores vestibulares como a meclizina, dimenidrinato, prometazina, metoclopramida etc. A persistência dos sintomas leva à indicação de timpanotomia exploradora, muito controversa na literatura. A finalidade cirúrgica é amenizar a vertigem, não é esperada normalização auditiva de imediato 66,57.

Vestibulopatias relacionadas à migrânea

São assim denominadas as vestibulopatias periféricas consequentes à alteração vascular primária que, no caso, determina a diminuição do fluxo sanguíneo do sistema vestibular e o comprometimento das funções. O mecanismo de origem da crise de vertigem é tão obscuro quanto o próprio mecanismo da enxaqueca²⁴. Recentemente, foram estabelecidos critérios diagnósticos para o reconhecimento da migrânea vestibular, introduzida no International Classification of Headache Disorders (ICHD)⁵⁸.

Segundo os critérios descritos, o diagnóstico da migrânea vestibular é baseado em episódios recorrentes de vertigem, histórico de migrânea e associação temporal entre os sintomas vestibulares e migranosos. São descritos vários tipos de tontura, assim como a tontura induzida por movimento com náuseas. Os sintomas devem ser de intensidade moderada ou grave e durarem de 5 minutos a 72 horas. O diagnóstico das migrâneas vestibulares é um verdadeiro desafio, especialmente quando ocorre pela primeira vez e não são relatados eventos anteriores de cefaleia. Durante os períodos de vertigem podem ocorrer nistagmos de características centrais ou periféricas, dificultando a localização⁵⁹. Há queixa de tontura de posicionamento, no entanto, sem positividade no teste de Dix-Hallpike. Para elucidação diagnóstica, um exame eletronistagmográfico com prova calórica e audiometria demonstra a ausência de comprometimeto do órgão periférico, sugerindo migrânea e não SM²³.

As vestibulopatias relacionadas à enxaqueca são tratadas da mesma maneira que a cefaleia: com dieta, betabloqueadores, derivados do *ergot*, inibidores da recaptação de serotonina, amitriptilina e, mais recentemente, acupuntura e programas de reabilitação.

As vertigens somatopsíquicas

As vestibulopatias comuns podem ser agravadas e ter a compensação retardada em decorrência de fatores emocionais. A primeira atitude de um paciente com tontura é evitar as atividades e as posições que desencadeiem o sintoma e, dessa forma, o SNC não é capaz de proceder os mecanismos corretivos necessários para adaptar-se à lesão. A ansiedade é outro fator agravante, pois o medo e a hiperventilação consequentes agravam o distúrbio primário.

	Tontura	Sintomas auditivos	Duração dos sintomas Fatores associados
VPPB	Vertigem de posicionamento	Não	Alguns segundos sem outros fatores
Neurite	Vertigem	Não	Dias
vestibular	intensa com náuseas e vômitos		Infecção viral anterior
Ménière	Vertigens	Sim (audição flutuante)	Crises de minutos a horas sem fatores desencadeantes
	Desequilibrio pós-crise		
Fístula		Sim	Dias
perilinfática			Esforço físico ou barotrauma
Migrânea vestibular	Vertigens em	Sim ou não	Minutos a horas
	crises		Gatilhos para migrânea, cefaleia

A tontura que os portadores de problemas psicossomáticos apresentam não é decorrente de uma lesão específica, mas de um complexo conjunto de alterações neurológicas e comportamentais. Muito embora os benzodiazepínicos sejam utilizados com frequência, o efeito benéfico é transitório ou aliviam os sintomas apenas parcialmente¹². Para esses casos, apenas o tratamento específico e adequado da causa surte o efeito desejado⁶⁰.

Entre os distúrbios que simulam uma crise, a mais comum é a síndrome do pânico. Durante as crises de pânico, o paciente pode apresentar vertigens ou tonturas com sensação de desmaio iminente, náuseas, atordoamento, sudorese, palpitações e outros sintomas em muito similares às queixas vestibulares. As crises geralmente estão associadas a um local ou situação, duram de 15 minutos a meia hora e não apresentam sintomas auditivos. A suspeita de crise de pânico é feita por sintomas tipicamente distônicos, como parestesias, precordialgia, boca seca, espasmos musculares, cefaleia e sensação de asfixia. Algumas vezes, o diagnóstico diferencial torna-se difícil porque o próprio quadro vestibular pode desencadear a crise de pânico, chamado, agora, pânico secundário. Outro dado interessante é o fato já comprovado de que grande número de portadores da síndrome do pânico possui alteração das provas otoneurológicas, comprovando o caráter secundário a uma moléstia de base61.

Mais recentemente foram identificadas características clínicas específicas em pacientes da chamada tontura postural perceptual persistente (TPPP), um novo diagnóstico da tontura crônica apresentada por indivíduos que com características morfológicas e funcionais do SNC que predisponham à cronificação de doenças agudas, vestibulares ou não^{62,63}.

Considerações finais

- A vertigem é um sintoma comum na prática clínica, por vezes com manifestação dramática. O conhecimento das características das síndromes labirínticas as torna facilmente reconhecíveis.
- O diagnóstico diferencial entre as síndromes periféricas e centrais é basicamente clínico e é baseado nas características do nistagmo, fatores associados e testes de equilíbrio e provocação.
- As síndromes labirínticas apresentam características clínicas bem definidas e são diagnosticadas pela história natural. Os exames auxiliares exercem papel de apoio no acompanhamento e na determinação da abordagem terapêutica.

Referências bibliográficas

- Murdin L, Schilder AGM. Epidemiology of balance symptoms and disorders in the community: a systematic review. Otol Neurotol. 2015;36(3):387-92.
- Bittar RSM, Oiticica J, Bottino MA, Ganança FF, Dimitrov R. Population epidemiological study on the prevalence of dizziness in the city of S4o Paulo. Braz J Otorhinolaryngol. 2013;79:8-11.
- Van der Windt DA, Dunn KM, Spies-Dorgelo MN, Mallen CD, Blankenstein AH, Stalman WA. Impact of physical symptoms on perceived health in the community. J Psychosom Res. 2008;64(3):265-74.
- Yardley L, Owen N, Nazareth I, Luxon L. Prevalence and presentation of dizziness in a general practice community sample of working age people. Br J Gen Pract. 1998;48(429):1136-40.
- Kroenke K, Mangelsdorf AD. Common symptoms in ambulatory care: incidence, evaluation, therapy, and outcome. Am J Med. 1989;86(3):262-6.
- Charles J, Fahridin S, Britt H. Vertiginous syndrome. Aust Fam Physician. 2008;3(5):299.

- Neuhauser HK, von Brevern M, Radtke A, Lezius F, Feldmann M, Ziese T, Lempert t. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotologic survey of the general population. Neurology. 2005;65(6):898-904.
- Sloane P, Blazer D, George LK. Dizziness in a community elderly population. J Am Geriatr Soc. 1989;37:101-8.
- Boult C, Murphy J, Sloane P, Mor V, Drone C. The relation of dizziness to functional decline. J Am Geriatr Soc. 1991;39:858-61.
- Bittar RSM, Medeiros IRT. Labirintopatias de causa sistêmica In: Campos CAH, Costa HO, organizers. Tratado de otorrinolaringologia. São Paulo: Roca, 2002. v.2, p.p496-504.
- Labuguen RH. Initial evaluation of vertigo. Am Fam Physician. 2006;73(2):244-51.
- 12. Byrne D. Assessment of the dizzy patient. Aust Fam Physician. 2002;31(8):1-6.
- Staab JP. Chronic dizziness: the interface between psychiatry and neuro-otology. Curr Opin Neurol. 2006;19:41-8.
- Moreira Bittar RS, Simoceli L, Pedalini MEB, Bottino MA. The treatment of diseases related to balance disorders in the elderly and the effectiveness of vestibular rehabilitation. Braz J Otorhinolaryngol. 2007;73(3):295-8.
- Brandt T, Bronstein AM. Cervical vertigo. J Neurol Neurosurg Psy. 2001;71(1):8-
- Bittar RSM, Bottino MA, Zerati FE, Moraes CLO, Cunha AU, Bento RF. Prevalência das alterações metabólicas em pacientes portadores de queixas vestibulares. Braz J Otorhinolaryngol. 2003;69(1):64-8.
- Bittar RSM. Labirintopatia hormonais: hormônios esteróides, estrógeno e progesterona. Arq Otorrinolaringol. 1997;1(4):122-4.
- 18. Baloh RW. Dizziness in older people. J Am Geriatr Soc. 1992;40:713-21.
- Konrad HR, Girardi M, Helfert R. Balance and aging. Laryngoscope. 1999;109:1454-60.
- Baloh, Robert W. Episodic vertigo: central nervous system causes. Curr Opin Neurol. 2002;15(1):17-21.
- 21. Baloh RW. Vestibular neuritis. N England J Med. 2003;348:1027-32.
- Greters ME, Bittar RSM, Santos MD, Bottino MA, Passcrotti GH. Vertigem posicional paroxistica não benigna. Arq Otorrinolaringol. 2007;11(4):60-4.
- Eggers SDZ, Zee DS. Evaluating the dizzy patient: bedside examination and laboratory assessment of the vestibular system. Sem Neurol. 2003;23(1):47-57.
- Halmagyi GM. Diagnosis and management of vertigo. Clin Med. 2007;11(4):60 4.
- Kuo CH, Pang L, Chang R. Assessment in general practice part 1. Aust Fam Physician. 2008;37(5):341-7.
- Cnyrim CD, Newman-Toker D, Karch C, Brandt T, Strupp M. Bedside differentiation of vestibular neuritis from central 'vestibular pseudoneuritis'. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79:458-60.
- Newman-Toker DE, Kattah JC, Alvernia JE, Wang DZ. Normal head impulse test differentiates acute cerebellar strokes from vestibular neuritis. Neurology. 2008;70:2378-85.
- Hotson JR, Baloh RW. Acute vestibular syndrome. N Engl Med. 1998;339:680-5.
- Batuecas-Caletrio A, Yáñez-González R, Sánchez-Blanco C, González-Sánchez E, Benito J, Gómez JC, Santa Cruz-Ruiz S. Vértigo periférico frente a vértigo central. Aplicación del protocolo HINTS. Rev Neurol. 2014;59: 349-53.
- Brodsky MC, Donahue SP, Vaphiades M, Brandt T. Skew deviation revisited. Surv Ophthalmol. 2006;51:105-28.
- Newman-Toker DE, Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, Yu, Hsieh YH, David E. Oculomotor examination more sensitive than early mri diffusion-weighted imaging HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three-step bedside. Stroke. 2009;40:3504-10.
- Parnes LS, Agrawal SK, Atlas J. Diagnosis and management of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). CMAJ. 2003;169(7):681-93.
- Korres SG, Balatsouras DG. Diagnostic, pathophysiologic, and therapeutic aspects of benign paroxysmal positional vertigo. Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;131:438-44.
- Seemungal BM. Neuro-otological emergencies. Curr Opin Neurol. 2007;20:32-9.
- Lacour M, Sterkers O. Histamine and beta-histine in the treatment of vertigo elucidation of mechanisms of action. CNS Drugs. 2001;15(11):853-70.
- Pedalini MEB, Bittar RSM. Reabilitação vestibular: uma proposta de trabalho. Pro-fono. 1999;11(1):140-4.
- Hain TC, Udin M, Pharmacological treatment of vertigo. CNS Drugs. 2003;17:85-100.
- Goudakos JK, Markou KD, Franco-Vidal V, Vital V, Tsaligopoulos M, Darrouzet V. Corticosteroids in the treatment of vestibular neuritis: a systematic review and meta-analysis. Otol Neurotol. 2010;31(2):183.9.
- Venosa AR, Bittar RSM. Vestibular rehabilitation exercises in acute vertigo. Laryngoscope. 2007;117(8):1482-7.
- Zingler VC, Cnyrim C, Jahn K, Weintz E, Fernbacher J, Frenzel C, et al. Causative factors and epidemiology of bilateral vestibulopathy in 255 patients. Ann Neurol. 2007;61(6):524-32.
- Merchant SN, Adams JC, Nadol JB Jr. Pathophisiology of Ménière's syndrome: are the symptoms caused by endolymphatic hydrops? Otol Neurotol. 2005;26:74-81.
- Foster CA, Breeze RE. Endolymphatic hydrops in Ménière's disease: cause, consequence, or epiphenomenon? Otol Neurotol. 2013;34(7):1210-4.

- Sawada S, Takeda T, KitanocH, Takeuchi S, Kakigi A, Azuma H. Aquaporin-2 regulation by vasopressin in the rat inner ear. NeuroReport. 2002;13(9):1127-9.
- Lim JS, Lange ME, Megerian CA. Serum antidiuretic hormone levels in patients with unilateral Ménière's disease. Laryngoscope. 2003;113:1321-6.
- Ishiyama G, Lopez IA, Ishiyama A. Aquaporins and Ménière's Disease. Curr Opin Otoralyngol Head Neck Surg. 2006;14:332-6.
- Kim HH, Kumar A, Battista RA, Wiet RJ. Electrocochleography in patients with Ménière's disease. Am J Otolaryngol. 2005;26(2):128-31.
- Kim HH, Wiet RJ, Battista RA. Trends in the diagnosis and the management of Ménière's disease: Results of a survey. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;132(5):722-6.
- Sajjadi H. Medical management of Ménière's disease. Otolaryngol Clin N Am. 2002;35:581-9.
- Furstenberg AC, Lashmet FH, Lathop F. Ménière's symptom complex: medical treatment. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1992;101(1):20-31.
- Mira E. Betahistine in the treatment of vertigo: History and clinical implications of recent pharmacological researches. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2001;21(3 Suppl 66):1-7.
- Morales-Luckie E, Cornejo-Suarez A, Zaragosa-Contreras MA, Gonzales-Perez O. Oral administration of prednisolone to control refratory vertigo in Ménière's disease: a pilot study. Otol Neurotol. 2005;26:1022-6.
- Elwood S, Carlton JH, Cliffe MJ. A psychological contribution to the management of Ménière's disease. Practitioner. 1982;226(1368):1149-52.

- Claes J, van de Heyning PH. A review of medical tratment for Ménière's disease. Acta Otolaryngol. 2000; (Suppl 544):34-9.
- Naganuma H, Kawahara K, Tokumatsu K, Okamoto M. Water may cure patients with Ménière Disease. Laryngoscope. 2006;116:1455-60.
- Rosenberg ML, Gizzi M. Neuro-otologic history. Otolaryngol Clin North Am. 2000;33:471-82.
- Copeland BJ, Buchman CA. Management of labyrinthine fistulae in chronic ear surgery. Am J Otolaryngol. 2003;24(1):51-60.
- 57. Minor LB. Labyrintine fistulae: Pathobiology and management. Curr Opin Oto-
- laryngol Head Neck Surg. 2003;11:340-6.

 58. Lempert T, Olesen J, Furman J, Waterston J, Seemungal B, Carey J, et al. Vestib-
- ular migraine: Diagnostic criteria. J Vest Res: Equil Orient. 2012;22(4):167-72. 59. Brevern M, Zeise D, Neuhauser H, Clarke AH, Lempert T. Acute migranous ver-
- tigo: clinical and oculographic findings. Brain. 2005;128:365-74.
- Swartz R, Longwell P. Treatment of vertigo. Am Fam Physician. 2005;71(6):1115-22.
- Ramos RT, Formigoni LG, Soares JC, Demetrio FN, Oliveira SRC, Gentil V. Dizziness predicts initial worsening in panic disorder: na otoneurological investigation. J Psycop Harm. 1996;10(4):313-6.
- Staab JP. Chronic subjective dizziness; review article. Continuum (Minneap Minn). 2012;18:1118-41.
- Bittar RSM, Lins EMDS. Clinical characteristics of patients with persistent postural perceptual dizziness. Braz J Otohinolaryngol. 2015;81(3):276-82.

a

Diagnóstico por Imagem em Cabeça e Pescoço

Eloisa Maria M. Santiago Gebrim Regina Lúcia Elia Gomes Maíra de Oliveira Sarpi

SUMÁRIO

Introdução, 225

Seios paranasais, 225

Doença inflamatória nasossinusal, 226

Sinusite fúngica, 227

Mucocele, 227

Polipose nasossinusal, 227

Pólipo antrocoanal, 229

Granulomatose de Wegener, 229

Pneumatização incompleta, 230

Tumores nasossinusais, 231

Diferenciação entre tumor e processo inflamatório, 231

Extensão perineural, 231

Invasão orbitária, 231

Invasão intracraniana, 232

Nasoangiofibroma juvenil, 232

Neoplasias malignas, 232

Faringe, 234

Carcinoma de rinofaringe, 234

Carcinoma da orofaringe, 235

Linfoma, 235

Tumores de glândulas salivares menores, 237

Carcinoma de hipofaringe, 237

Alterações não neoplásicas, 237

Laringe, 238

Carcinoma, 239

Tumor supraglótico, 239

Tumor glótico, 239

Tumor subglótico, 239

Avaliação do carcinoma laríngeo por TC e RM, 239

Infiltração cartilaginosa, 240

Lesões císticas, 241

Laringocele, 241

Trauma, 241

Infecção e inflamação, 242

Paralisia das pregas vocais, 242

Ossos temporais, 242

Lesões inflamatórias, 242

Processo inflamatório da orelha média, 243

Otite média crônica colesteatomatosa, 243

Piramide petrosa, 244

Fraturas do osso temporal, 244

Tumores, 244

Tumores do conduto auditivo interno e cisterna do ângulo pontocerebelar, 244

Paraganglioma jugular e timpânico, 245

Anomalias congênitas do osso temporal, 245

Considerações finais, 248

Referências bibliográficas, 248

Introdução

Os métodos de imagem têm papel importante na avaliação das doenças que acometem a face e o pescoço. Os objetivos da avaliação por imagem são: descrição da localização e extensão da lesão, assim como avaliação das suas características para identificação da natureza da lesão e dos diagnósticos diferenciais. Os avanços tecnológicos, principalmente da tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), permitem maior acurácia no diagnóstico e estadiamento dessas doenças.

Serão abordados neste capítulo sobre diagnóstico por imagem das doenças do ouvido, nariz e garganta, os aspectos de imagem das alterações que acometem os seios paranasais, faringe, laringe e ossos temporais. A avaliação precisa da localização da lesão, suas características aos métodos de imagem e o conhecimento dos diagnósticos diferenciais são os alicerces para o diagnóstico adequado por imagem dessa complexa região.

Seios paranasais

Atualmente, a TC é considerada o principal exame na avaliação das cavidades nasossinusais. É fundamental na avaliação pré-operatória endonasal, permitindo um adequado mapeamento das estruturas e planejamento cirúrgico. A TC possibilita adequada avaliação das fossas nasais, cavidades paranasais e das vias de drenagem: infundíbulos e meatos nasais médios, responsáveis pela drenagem dos seios maxilares e das células etmoidais anteriores; recessos frontais, responsáveis pela drenagem dos seios frontais; e recessos esfenoetmoidais, responsáveis pelas drenagens das células etmoidais posteriores e os

seios esfenoidais. A avaliação das vias de drenagem e possíveis obstruções são importantes nos processos inflamatórios nasossinusais. Além disso, a TC evidencia variantes anatômicas que podem estar relacionadas à sinusite recorrente em grupos especiais de pacientes, ou que possam elevar o risco cirúrgico. As grandes vantagens da TC são: disponibilidade, acesso e aquisição rápida das imagens com espessura milimétrica pela técnica multislice, que permite a realização de reconstruções multiplanares e avaliação minuciosa das estruturas com a mesma qualidade e definição nos planos axial, coronal e sagital. A principal desvantagem da TC é a radiação, porém, atualmente, preconiza-se a utilização de protocolos de baixa dosagem que visam a minimizar a exposição durante a realização do exame.

A radiografia dos seios paranasais tem atualmente um papel limitado na avaliação nasossinusal, e é considerada frequentemente inapropriada nesse contexto segundo os critérios de adequação do Colégio Americano de Radiologia (ACR Appropriateness Criteria®). Quando usada pode evidenciar desvio septal, as dimensões e a opacificação das cavidades paranasais, destacando-se que a avaliação dos seios etmoidais e esfenoidais é particularmente prejudicada ao método. Em processos nasossinusais agudos pode evidenciar presença de nível líquido.

A RM tem a vantagem de não utilizar radiação ionizante e permitir melhor avaliação das estruturas de partes moles em comparação à TC. Em contrapartida, é um método menos disponível e com tempo de aquisição das imagens muito longo. Está indicada na suspeita de complicações de doenças inflamatórias nasossinusais, inclusive na avaliação de complicações orbitárias e intracranianas da sinusite, e na avaliação de tumores.

Doença inflamatória nasossinusal

Inicialmente deve-se ressaltar que a doença inflamatória nasossinusal não pode ser diagnosticada com base apenas nos achados de imagem, sendo necessária correlação aos dados clínicos e eventualmente endoscópicos. Observa-se em exames tomográficos que de 3 a 40% dos adultos assintomáticos podem apresentar espessamento mucoso sinusal (mais frequentemente observado nos seios etmoidal e maxilar), e que até 80% dos pacientes com infeções menores das vias aéreas superiores podem exibir anormalidades tomográficas sinusais¹. Nas crianças com menos de 1 ano de idade, pode-se também observar opacificação das cavidades paranasais, principalmente do seio maxilar, que deve sempre ser correlacionada aos dados clínicos, pois a mucosa redundante e a congestão nasal decorrente do choro podem provocar tais alterações.

Na avaliação por TC do paciente com sinusite, geralmente não é necessária a administração endovenosa do meio de contraste, e os objetivos principais do exame são: a identificação de áreas com espessamento mucoso e de secreção coletada nas cavidades paranasais; a avaliação das vias de drenagem sinusal (complexos ostiomeatais, recessos frontais e esfenoetmoidais) e a caracterização de variantes anatômicas que podem ter papel importante se houver indicação de tratamento cirúrgico. Deve-se ainda manter a atenção em busca de complicações relacionadas ao processo inflamatório, principalmente orbitárias e intracranianas e, quando houver alterações suspeitas, pode-se indicar a utilização do contraste endovenoso ou sugerir avaliação por RM.

O aspecto da secreção na TC e RM é variável, dependendo do seu conteúdo proteico. A secreção aquosa e fluida é hipoatenuante na TC (tem atenuação menor que a das estruturas musculares e maior que a da gordura, variando entre +10 a +25 unidades Hounsfield [UH]). Na RM, a secreção com essas características terá hipossinal nas sequências ponderadas em T1 e alto sinal nas sequências T2. Nível líquido nas cavidades paranasais (Figura 1) pode indicar processo inflamatório agudo, mas não pode ser considerado sinal específico, visto que pode ocorrer em pacientes debilitados e acamados apenas por alteração do clearance mucociliar. A secreção crônica fica espessa e com alto conteúdo proteico, apresentando atenuação maior que a do músculo na TC, com valores entre +30 e +60 UH, e hipersinal em T1 com baixo sinal em T2 na RM (Figura 2).

Embora seja difícil afirmar apenas pelas características de imagem que um processo inflamatório sinusal é agudo, há sinais que indicam a cronicidade, o principal deles é espessamento e esclerose das paredes ósseas da cavidade paranasal.

Alguns autores classificam as sinusites crônicas em cinco padrões baseados nos achados da TC, dependendo das cavidades acometidas e das vias de drenagem. Os padrões são: infundibular, complexo ostiomeatal, recesso esfenoetmoidal, polipose e esporádica. No padrão infundibular, há obstrução isolada da porção inferior do infundíbulo, com velamento do seio maxilar. Esse padrão é caracterizado em 26% dos pacientes. No padrão complexo ostiomeatal, além do preenchimento do seio maxi-



■ Figura 1. Sinusite maxilar direita. TC axial. Espessamento mucoso associado ao nível líquido no seio maxilar direito. Há também espessamento mucoso no seio maxilar esquerdo.



■ Figura 2. Secreção crônica etmoidal. TC axial (A) demonstra conteúdo hiperatenuante nas células etmoidais à direita. RM demonstrando o sinal alto desse material na sequência T1 (B) e baixo em T2 (C).

lar, há comprometimento também do seio frontal e das células etmoidais anteriores, ocorrendo em 25% dos pacientes com sinusite. No padrão recesso esfenoetmoidal, há obliteração do seio esfenoidal e de células etmoidais posteriores, ocorrendo em 6% dos casos. Na polipose observa-se obliteração e alargamento das vias de drenagem sinusal. No padrão esporádico ou não obstrutivo, as alterações inflamatórias não parecem estar relacionadas à obstrução das vias de drenagem, comprometendo difusamente várias cavidades paranasais^{2,3}.

Sinusite fúngica

A sinusite fúngica pode ser classificada nas formas invasiva e não invasiva. A forma invasiva atinge principalmente pacientes imunocomprometidos ou diabéticos, tende a invadir a órbita, o seio cavernoso e as estruturas neurovasculares, podendo provocar trombose e infarto cerebral. Na TC observa-se espessamento mucoso e preenchimento por material com atenuação de partes moles ou hiperatenuante da cavidade paranasal, geralmente envolvendo os seios etmoidal ou maxilar, associado à erosão óssea e à densificação dos planos gordurosos adjacentes. Pode simular lesão agressiva neoplásica, porém o contexto clínico é diferente.

Na forma não invasiva, a apresentação pode ser variável: na sinusite fúngica alérgica observa-se material hiperatenuante no interior do seio associado à expansão com remodelamento das suas paredes ósseas (Figura 3), podendo haver erosão ou bola fúngica, esta última caracterizada por formação arredondada no interior do seio, hiperatenuante à TC e com sinal alto em T1 e baixo em T2 na RM.

Mucocele

Mucoceles são mais comuns nos seios frontal (60%), etmoidal (30%) e maxilar (10%), o seio esfenoidal raramente é acometido. Na TC, caracteriza-se a expansão da cavidade paranasal por conteúdo geralmente hiperatenuante³ associada a remodelamento, afilamento e erosão óssea (Figura 4).

Na RM, o sinal da mucocele é variável, dependendo do conteúdo proteico, podendo ter hipersinal em T1 e T2, ou, quando a secreção for muito espessa, hipossinal em T1 e T2. Não apresenta realce central pós-contraste na cavidade acometida, apenas leve realce periférico.

Polipose nasossinusal

Os achados na TC e na RM da polipose nasossinusal são formações expansivas sólidas nas fossas nasais, alargando os óstios dos seios e determinado deformidade e abaulamento das paredes ósseas por remodelamento (Figura 5). Também podem ser observados afilamento dos septos etmoidais e sinais de pansinusopatia crônica, com acometimento geralmente bilateral.

As localizações mais frequentes das formações polipoides são meato nasal médio, porções superiores das cavidades nasais e nos seios etmoidais³.



Figura 3. Sinusite fúngica alérgica. TC axial. Conteúdo hiperatenuante no seio maxilar direito remodelando e determinando pequena erosão da sua parede posterolateral.



■ Figura 4. Mucocele frontal direita. TC coronal (A e B) e sagital (C). Lesão no seio frontal direito que provoca abaulamento com erosão do teto orbitário e deslocamento inferior do globo ocular.

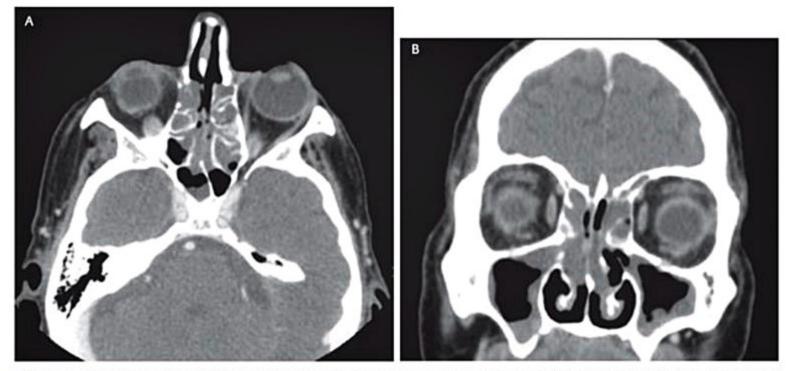


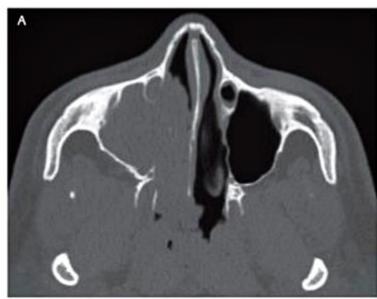
Figura 5. Polipose nasossinusal. TC axial (A) e coronal (B). Formações polipoides nas fossas nasais e nos seios etmoidais e maxilar direito, alargando e obliterando o infundíbulo direito e os recessos esfenoetmoidais.

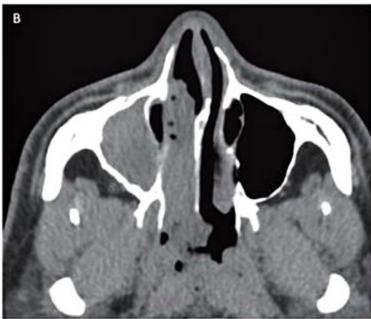
Pólipo antrocoanal

O pólipo antrocoanal é uma lesão sólida em forma de haltere, unilateral, que preenche o seio maxilar e se estende para a fossa nasal pelo infundíbulo ou principalmente pelo óstio acessório. Posteriormente se estende à coana e se insinua na rinofaringe, podendo atingir a orofaringe.

Na TC o pólipo antrocoanal é visualizado como uma lesão bem delimitada que provoca remodelamento ósseo e alarga a via de drenagem do seio maxilar, se estendendo à fossa nasal (Figura 6). Na RM, apresenta-se como uma formação centrada na região do óstio acessório com componentes no seio maxilar e na fossa nasal, mais comumente com baixo sinal nas sequências ponderadas em T1 e alto sinal em T2.

Esse pólipo nasal solitário é mais frequente que os outros tipos: esfenocoanal e etmoidocoanal.



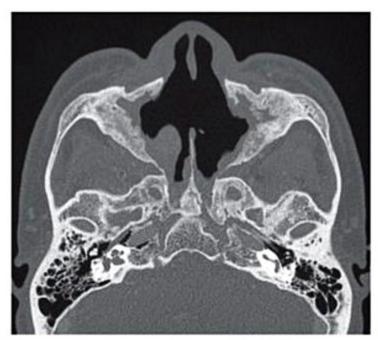


■ Figura 6. Pólipo antrocoanal. TC axial. Formação polipoide preenche o seio maxilar direito e se estende à fossa nasal do mesmo lado, atingindo a coana.

Granulomatose de Wegener

É uma vasculite necrotizante que acomete o trato respiratório. Nas vias aéreas superiores, é mais frequente o comprometimento das fossas e do septo nasais, com erosão óssea associada. As cavidades paranasais acometidas por ordem de frequência são: maxilar, etmoide, frontal e esfenoide. Pode haver erosão do palato duro com fístula oronasossinusal e acometimento orbitário⁴.

Na TC, caracteriza-se por tecido com atenuação de partes moles nas fossas nasais associadas à erosão do septo nasal, alterações inflamatórias nos seios paranasais e espessamento com esclerose ou erosão das estruturas ósseas (Figura 7). O mesmo tecido com atenuação de partes moles pode envolver a órbita (Figura 8).



■ Figura 7. Granulomatose de Wegener. TC axial. Observar a ampla erosão do septo nasal e paredes mediais dos seios maxilares, associada ao acentuado espessamento das paredes ósseas e espessamento do revestimento mucoso.

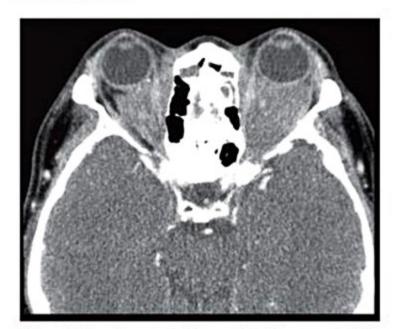


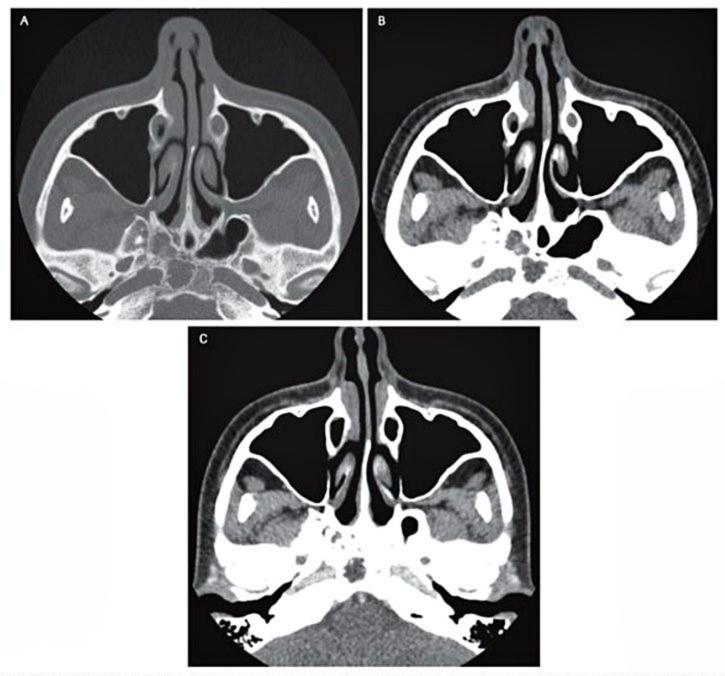
Figura 8. Granulomatose de Wegener. TC axial com contraste. Envolvimento orbitário bilateral.

Na RM, as sequências ponderadas em T1 demonstram tecido com hipossinal ou sinal intermediário, e as sequências T2 demonstram hipossinal. Nas sequências em T2, as lesões apresentam hipossinal. Outras alterações podem estar presentes já que se trata de doença sistêmica, como espessamento com realce meníngeo e lesões isquêmicas cerebrais.

Pneumatização incompleta

O processo de pneumatização das cavidades paranasais começa na vida uterina e continua até a adolescência. Em algumas pessoas esse processo apresenta variações: duas facilmente reconhecidas — pneumatização acessória (maior que a habitual) ou ausência/hipoplasia da cavidade paranasal, e outra menos conhecida e que pode ser confundida com lesões ósseas focais — a pneumatização incompleta.

A pneumatização incompleta ocorre com maior frequência junto aos seios esfenoidais5, e é caracterizada por heterogeneidade focal da medula óssea. Na TC se manifesta como áreas de margens predominantemente escleróticas e bem delimitadas, sem efeito expansivo, com focos de calcificação curvilínea e de gordura no interior (Figura 9). Pode apresentar atenuação em vidro fosco semelhante à observada na displasia fibrosa, e focos com atenuação de partes moles. Essas áreas podem ter relação com os forames da base do crânio, mais frequentemente com o forame redondo e canal vidiano, sem obliteração ou erosão. Na RM, os achados mais frequentes são de alto sinal em T1 (representando a medula óssea gordurosa), geralmente mais alto que o alto sinal em T1 da medula normal do osso adjacente, sinal variável em T2, e ausência de realce pelo meio de contraste (embora um discreto realce possa ser encontrado na minoria das lesões).



■ Figura 9. Pneumatização incompleta. TC axial. Alteração textural focal no corpo do osso esfenoide à direita, com extensão ao clivo (A). Apresenta margens escleróticas sem efeito expansivo local, e está preenchida em parte por gordura (B e C).

Os critérios diagnósticos para a pneumatização incompleta são: (1) localização em um sítio reconhecido como área de pneumatização normal ou acessória das cavidades paranasais; (2) lesão não expansiva e com margens escleróticas bem definidas; (3) gordura, calcificações curvilíneas no interior (à TC) e ausência de alteração da morfologia de forames da base do crânio em contato com a área.

Deve-se lembrar que tais achados podem ser vistos, embora com menor frequência, em outros sítios na base do crânio, visto que o processo de pneumatização é similar tanto para as cavidades paranasais quanto para essa região, particularmente o osso temporal.

Tumores nasossinusais

No estadiamento das neoplasias malignas, a TC e a RM têm papel complementar. A TC evidencia melhor o acometimento ósseo, avaliando com acurácia as paredes nasossinusais, o assoalho da fossa craniana anterior e as paredes orbitárias, enquanto a RM avalia melhor as estruturas de partes moles, evidenciando adequadamente disseminação perineural, intraorbitária, extensão ao seio cavernoso e infiltração meníngea e encefálica⁶.

Diferenciação entre tumor e processo inflamatório

Quando há obstrução por uma lesão tumoral de uma via de drenagem sinusal, a RM é superior à TC na diferenciação entre extensão tumoral e processo inflamatório obstrutivo da cavidade paranasal. Na RM, a secreção e a mucosa inflamada têm sinal mais alto em T2 que a lesão tumoral (Figura 10). Se houver dúvida, as sequências pós-contraste e difusão também serão úteis nessa diferenciação.

Dentro ainda dessa diferenciação deve-se lembrar dos pseudotumores inflamatórios, e ressaltar a doença inflamatória relacionada à IgG4, que foi recentemente reconhecida como alteração sistêmica que se manifesta por lesões pseudotumorais em diversos órgãos⁸. Na cabeça e no pescoço, o envolvimento pode ocorrer em qualquer sítio, embora seja mais frequente nas glândulas salivares e órbitas⁹. As características de imagem são inespecíficas, e frequentemente se observa na RM sinal intermediário ou baixo em T2 com discreta impregnação pelo meio de contraste, sem restrição à difusão (Figura 11). Outro achado de imagem é a densificação dos planos adiposos adjacentes à lesão relacionada ao processo inflamatório. Um aspecto clínico marcante desta doença é a significativa resposta ao tratamento com corticoides.

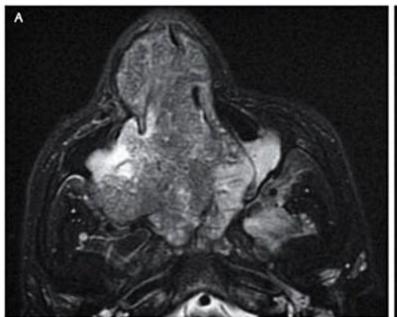
Extensão perineural

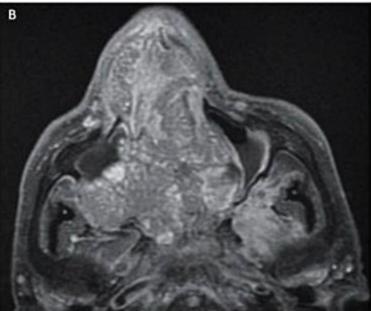
Quando o tumor nasossinusal infiltra a fossa pterigopalatina, pode ocorrer extensão tumoral para o espaço mastigatório, cavidade orbitária e forames da base do crânio, com infiltração intracraniana; achado que pode alterar o prognóstico.

Os sinais de extensão perineural são: alargamento e/ ou erosão dos canais e forames da face e da base do crânio (sobretudo os forames palatinos, redondos, canais vidianos e forames ovais), realce e obliteração dos planos gordurosos no interior do forame e alargamento do seio cavernoso. Embora a TC possa mostrar a extensão perineural, a RM é mais sensível na avaliação desta alteração¹⁰.

Invasão orbitária

TC e RM têm papel complementar na avaliação da invasão orbitária por tumores nasossinusais. Eisen et al.¹¹ estudaram o papel da TC e da RM na avaliação da inva-





■ Figura 10. Diferenciação entre tumor e processo inflamatório obstrutivo. RM axial T2 (A) e T1 pós-contraste (B). Extensa lesão nasossinusal obliterando a drenagem dos seios maxilares. Fica evidente a caracterização do conteúdo inflamatório no interior dessas cavidades paranasais, que tem sinal mais alto em T2 que o sinal da lesão e não realça após a administração do contraste endovenoso.

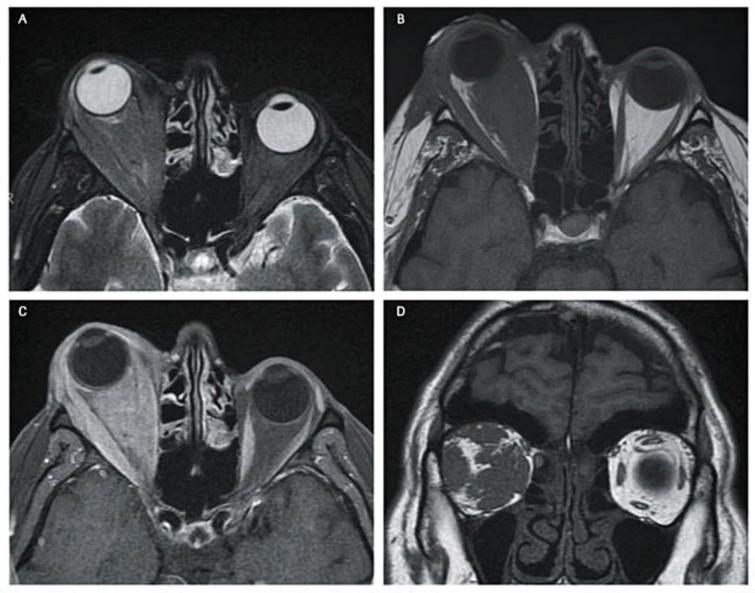


Figura 11. Pseudotumor orbitário relacionado à IgG4. RM axial T2 (A), T1 (B) e T1 pós-contraste (C) e coronal T1 (D). Lesão expansiva orbitária com envolvimento intra e extraconal, realce pós-contraste e densificação dos planos adiposos associada (D), indicando componente inflamatório.

são orbitária, e observaram que a TC tem maior acurácia, principalmente por avaliar bem tanto a gordura quanto o osso. Entretanto, ressalta-se que o envolvimento orbitário pode se dar por via direta (contiguidade) ou por disseminação perineural, esta última mais bem caracterizada na RM.

Invasão intracraniana

A RM tem maior sensibilidade na avaliação da extensão intracraniana dos tumores nasossinusais do que a TC, particularmente na caracterização do acometimento meníngeo e do parênquima encefálico6.

Nasoangiofibroma juvenil

É uma neoplasia benigna localmente invasiva e hipervascularizada, que ocorre quase exclusivamente em pacientes jovens do sexo masculino.

Na TC, o nasoangiofibroma juvenil apresenta uma massa com intenso realce, originando-se no forame esfenopalatino, alargando a fossa pterigopalatina e deslocan-

do anteriormente a parede posterior do seio maxilar (Figura 12). Na RM apresenta sinal variável nas sequências ponderadas em T1, sinal intermediário ou alto em T2 e áreas de ausência de sinal (flow voids) decorrentes de vasos no interior da lesão. Em ambos os métodos, há intenso realce pelo meio de contraste endovenoso.

Pode haver extensão intracraniana deste tumor, principalmente pelo seio cavernoso, e uma complicação possível é a fistula carotidocavernosa (Figura 13).

A angiografia digital evidencia lesão com intenso blush capilar, caracterizando também os ramos da artéria carótida externa responsáveis pela nutrição da lesão, geralmente as artérias faríngea ascendente e maxilar interna. A embolização pré-cirúrgica da lesão é de fundamental importância.

Neoplasias malignas

Carcinoma epidermoide

Corresponde a 80% das lesões malignas nasossinusais, sendo que 25 a 60% desses carcinomas acometem o seio maxilar, 30% originam-se na fossa nasal e 10% no



Figura 12. Nasoangiofibroma juvenil. TC axial pré (A) e pós-contrastes (B). Massa sólida com intenso realce na rinofaringe e fossa nasal esquerda, alargando a fossa pteriopalatina esquerda, remodelando a parede posterior do seio maxilar.



■ Figura 13. Nasoangiofibroma juvenil com fístula carotidocavernosa. TC axial. Extensão da lesão ao seio cavernoso direito levando à fístula carotidocavernosa, com dilatação da veia oftálmica superior.

seio etmoidal. Apenas 2% dos carcinomas nasossinusais originam-se nos seios frontal e esfenoide.

Na TC, o carcinoma nasossinusal apresenta-se como massa sólida com realce variável ao meio de contraste iodado, geralmente provocando destruição agressiva das estruturas ósseas adjacentes, sendo incomum o remodelamento ósseo. Grandes lesões podem apresentar áreas de necrose e sangramento no interior (Figura 14).

Na RM, esses tumores têm sinal intermediário nas sequências T1 e discreto hipersinal em T2, impregnação pelo meio de contraste e podem apresentar áreas de restrição à difusão.

A TC e a RM são importantes na avaliação da invasão das estruturas adjacentes, e o diagnóstico diferencial com outras lesões neoplásicas malignas das cavidades nasossinusais não é possível pelos achados de imagem. Portanto, a maior contribuição dos métodos de imagem ocorre no estadiamento da lesão, definindo invasão perineural, orbitária, intracraniana e vascular, auxiliando no planejamento terapêutico e na avaliação do prognóstico^{6,7}.

Adenocarcinoma

Adenocarcinomas do trato nasossinusal são lesões pouco frequentes, que se originam em 60% dos casos das glândulas mucosserosas subepiteliais, classificadas histologicamente em dois tipos: de glândulas salivares (com origem nas glândulas salivares menores e incluindo o carcinoma adenoide cístico e o carcinoma mucoepidermoide, entre outros) e não originados em glândulas salivares (incluindo os subtipos intestinal e não intestinal, com as variantes histológicas).

A maioria dos tumores das glândulas salivares origina-se no palato e se estende, secundariamente, para as fossas nasais e os seios paranasais. As lesões primárias do trato nasossinusal são mais frequentemente malignas, e tem como sítio preferencial de ocorrência a cavidade nasal. No estadiamento desses tumores, a avaliação óssea é importante, sendo a TC o principal método nesse contexto. Destacam-se também a importância da avaliação de invasão orbitária e de disseminação perineural, esta última, como já mencionado, mais bem avaliada por RM.

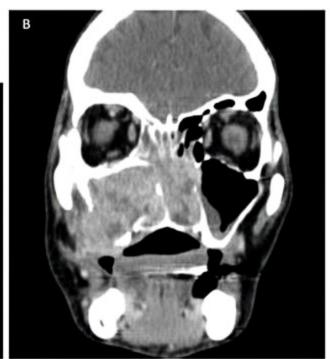


Figura 14. Carcinoma epidermoide do seio maxilar. TC axial (A) e coronal (B). Massa sólida no seio maxilar direito com extensão para as fossas nasais e espaço mastigatório do mesmo lado, com erosão óssea.

Faringe

A avaliação por imagem da faringe, tanto pela TC quanto pela RM, permite adequado detalhamento da anatomia e de alterações patológicas. O principal papel é auxiliar na avaliação de lesões diagnosticadas por estudo endoscópico, caracterizando a extensão profunda e a infiltração das estruturas adjacentes, importantes no planejamento terapêutico.

Carcinoma de rinofaringe

O carcinoma de rinofaringe é classificado, de acordo com a Organização Mundial da Saúde, nos subtipos: queratinizante (carcinoma escamoso ou epidermoide); não queratinizante – subdividido em diferenciado e indiferenciado (o carcinoma linfoepitelioma-like considerado um subtipo dos tumores indiferenciados); e o carcinoma escamoso basaloide, incluído na classificacão mais recente e considerado uma variante histológica mais agressiva do carcinoma escamoso¹². Há maior incidência no sul da China e no sudeste asiático¹³, com predileção pelo sexo masculino (3:1) e associação do carcinoma indiferenciado com infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV). O carcinoma não queratinizante é o mais prevalente, correspondendo a mais de 90% dos casos, seguido pelo subtipo queratinizante (carcinoma escamoso ou epidermoide), o tipo basaloide é bastante raro¹².

É o mais comum dos tumores que invade a base do crânio, e linfonodomegalias são observadas em até 90% dos casos no momento do diagnóstico da lesão primária, bilaterais em 50% (Figura 15). Os principais sítios nodais de metástase são retrofaríngeo, níveis II, III e V. Metástases a distância são raras, presentes em até 10% dos casos.

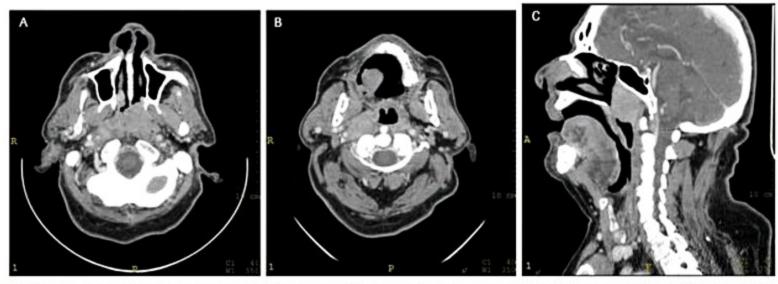


Figura 15. Carcinoma indiferenciado da rinofaringe. TC axial (A e B) e sagital (C). Lesão infiltrativa sólida no espaço mucosofaríngeo da rinofaringe, com predomínio volumétrico à esquerda, associada a linfonodomegalias retrofaríngeas bilateralmente.

Na TC, mostra-se como massa infiltrativa com moderado realce pelo meio de contraste iodado. Lesões precoces situam-se na fosseta de Rosenmuller. Pode haver esclerose ou invasão do clivo e do processo pterigóideo⁴.

Na RM, apresenta-se como massa com hipossinal em T1 e sinal variável em T2. Quanto mais agressivo o tumor, destacando-se o indiferenciado, pode haver hipossinal em T2 e restrição à difusão, achados que representam alta celularidade. Há realce moderado a acentuado pós-contraste⁴.

No estadiamento do carcinoma de rinofaringe, a TC e a RM têm papel fundamental. A RM é superior na avaliação da extensão tumoral, principalmente quando houver infiltração submucosa. Na avaliação da base do crânio a TC identifica melhor a destruição da cortical óssea, enquanto a RM avalia melhor a infiltração da medula óssea¹⁴.

Nos tumores de rinofaringe, é importante a avaliação de infiltração perineural das divisões mandibular e maxilar do nervo trigêmeo, que são mais bem caracterizadas na RM do que na TC. A obliteração dos planos gordurosos dos forames redondo e oval é um sinal desse acometimento.

Na avaliação de acometimento linfonodal, tanto a TC como a RM são efetivas.

Na extensão submucosa dos tumores da rinofaringe, pode ocorrer acometimento do músculo elevador do véu palatino, com disfunção da tuba auditiva e consequente otite média serosa.

Deve-se também avaliar outras extensões prováveis, como a invasão da fossa pterigopalatina, fissuras orbitárias e extensão intracraniana¹⁴.

Carcinoma da orofaringe

A extensão mucosa dos carcinomas de orofaringe é mais bem avaliada ao exame clínico. A TC e a RM são importantes na caracterização da extensão submucosa e aos planos profundos.

As tonsilas e a base da língua são os principais locais de acometimento. Os carcinomas epidermoides são mais prevalentes no sexo masculino (2:1), da sexta à oitava décadas de vida, e têm como principal fator de risco o uso contínuo e crônico de tabaco e álcool. Outro fator de risco é a infecção pelo papilomavírus humano (HPV), e o carcinoma relacionado ao HPV acomete indivíduos mais jovens, têm associação a linfonodomegalias metastáticas císticas/liquefeitas (Figura 16), além de melhor prognóstico em comparação ao carcinoma espinocelular não relacionado ao HPV¹⁵.

Na avaliação por imagem é importante observar se a lesão está restrita à orofaringe ou se há extensão para as estruturas adjacentes (Figura 17), particularmente acometimento bilateral da língua oral, extensão para mandíbula e maxila, invasão da fossa pterigopalatina ou base do crânio, extensão para a musculatura pré-vertebral, invasão das artérias carótidas, extensão neurovascular e acometimento do espaço pré-epiglótico, com ou sem extensão para hipofaringe e laringe, uma vez que estes achados levam à necessidade de cirurgias mais agressivas e podem até mesmo trazer a possibilidade de radioterapia e quimioterapia como melhor opção terapêutica.

A RM é mais sensível na avaliação das estruturas de partes moles, destacando-se a detecção de extensão perineural e comprometimento da musculatura pré-vertebral.

Linfoma

O linfoma é a segunda neoplasia maligna mais comum na nasofaringe, sendo a primeira o carcinoma. O linfoma não Hodgkin acomete idosos e predomina no sexo masculino, cerca de 50 a 60% têm apresentação extranodal, e destes 60% envolvem a cabeça e o pescoço,





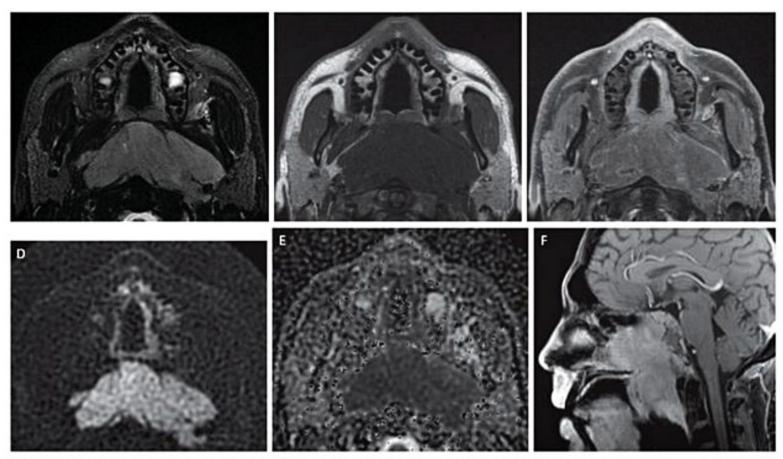
Figura 16. CEC relacionado ao HPV. TC axial. Lesão infiltrativa na mucosa da cavidade oral à esquerda (A) e linfonodomegalia cística/liquefeita metastática no nível IIA do mesmo lado (B).

Figura 17. Carcinoma epidermoide da orofaringe. TC axial (A e B). Massa sólida no pilar amigdaliano esquerdo, deslocando lateralmente e comprimindo o espaço parafaríngeo do mesmo lado, associada a linfonodomegalias nas cadeias jugular interna e retrofaríngea à esquerda.

principalmente no anel de Waldeyer, glândula parótida, glândulas lacrimais, palato, seios paranasais e órbita.

A associação com linfonodomegalias no momento do diagnóstico chega a 80%, e o aspecto das lesões é homogêneo, sem necrose central.

Os achados radiológicos do linfoma faríngeo são muito semelhantes aos do carcinoma, sendo a RM de fundamental importância na diferenciação dessas lesões pela sequência difusão, que avalia a difusão das moléculas de água no tecido e permite calcular o ADC (apparent diffusion coefficient) desses tumores: estudos têm mostrado que os linfomas são mais celulares e, portanto, apresentam maior sinal na difusão e menor valor de ADC (Figura 18).



■ Figura 18. Linfoma da nasofaringe. RM axial T2 (A), axial T1 (B), axial T1 pós-contraste (C), difusão (D), mapa de ADC (E) e sagital T1 pós-contraste (F). Lesão infiltrativa da nasofaringe com hipossinal em T1 e relativo baixo sinal em T2, com discreto pós-contraste e significativa restrição à difusão. Notar o hipersinal da lesão na sequência de difusão.

Tumores de glândulas salivares menores

O local mais frequente de origem do carcinoma de glândulas salivares menores é o palato mole, na porção posterolateral. Pode também acometer o palato duro.

O aspecto radiológico não é específico, com a apresentação semelhante ao carcinoma epidermoide (Figura 19).

Os tumores de origem glandular, principalmente o carcinoma adenoide cístico, tendem a ter extensão perineural e alta taxa de recidiva. A extensão perineural, como já citada, é mais bem caracterizada pela RM¹⁶.

Carcinoma de hipofaringe

A maioria dos carcinomas da hipofaringe origina-se nos seios piriformes (60%) e tem comportamento agressivo, com metástase precoce e invasão das estruturas adjacentes. Cerca de 50 a 75% dos tumores da hipofaringe, quando diagnosticados, já apresentam metástases linfonodais¹⁴.

No estadiamento por TC ou RM do carcinoma de hipofaringe, devem ser avaliados: a extensão local da lesão, principalmente a extensão inferior para o ápice do seio piriforme, a extensão submucosa, a extensão extrafaríngea para os espaços adjacentes, inclusive o pré-vertebral, a invasão das cartilagens da laringe, linfonodos cervicais e retrofaríngeos, e o volume tumoral.

A extensão do tumor do seio piriforme depende da localização primária. Tumores que se originam na parede lateral tendem a infiltrar o espaço carotídeo. Se a lesão envolver mais do que 270º da circunferência de um vaso na imagem do plano axial, é provável a infiltração. O tumor do seio piriforme pode também comprometer a porção posterior da cartilagem tireoide, enquanto os tumo-

res da parede posterior podem comprometer o espaço pré-vertebral¹⁴.

A TC multislice é considerada atualmente o método de imagem de escolha para estadiamento do tumor de hipofaringe, podendo ser complementada com a RM para melhor avaliação de invasão cartilaginosa ou do espaço pré-vertebral¹⁶. A manobra de Valsalva modificada distende os seios piriformes e permite a melhor caracterização de algumas lesões (Figura 20). Atualmente está sendo estudada a aplicação de um protocolo tomográfico com dupla energia para aumentar a diferença da atenuação dos tecidos nas sequências pós-contraste com o objetivo de avaliar melhor o trato aerodigestivo superior¹⁷.

Alterações não neoplásicas

Hipertrofia linfoide

As hiperplasias de adenoide e tonsilas palatinas são expressões morfológicas de acentuada atividade imunológica e não de uma doença, resultando em hipertrofia do tecido linfoepitelial na faringe, mais comumente na adenoide (tonsila faríngea) e menos nas tonsilas palatinas. Na TC e na RM caracteriza-se por espessamento difuso das paredes faríngeas. Em geral, é simétrico³.

Abscesso amigdaliano

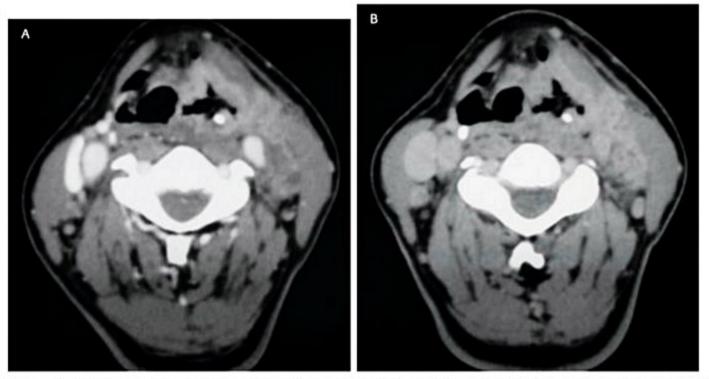
Os métodos de imagem (TC e RM) são indicados para avaliação dessa complicação infecciosa, e podem distinguir edema de abscesso, principalmente com a utilização do contraste endovenoso. Havendo abscesso amigdaliano e periamigdaliano, a extensão pelo músculo constritor faríngeo superior e para os espaços parafaríngeo, submandibular, mastigatório e retrofaríngeo pode ser bem definida, assim como raras complicações vasculares







Figura 19. Carcinoma adenoide cístico. TC axial (A) e coronal (B e C). Lesão infiltrativa sólida acometendo o palato mole, estendendo-se para a rinofaringe e a base do crânio, com erosão do corpo e grande asa esquerda do osso esfenoide.



■ Figura 20. Carcinoma epidermoide do seio piriforme. TC axial em respiração tranquila (A) e durante realização de manobra de valsalva modificada (B). Lesão infiltrativa sólida acometendo as paredes do seio piriforme esquerdo.

associadas, como trombose séptica da veia jugular e aneurisma séptico da artéria carótida.

Na TC, caracteriza-se a coleção líquida confinada pelo músculo, com realce periférico e, mais raramente, com extensão aos espaços adjacentes²⁴ (Figura 21). A RM demonstra as mesmas alterações.

Outra alteração observada como sequela de processos inflamatórios prévios ou crônicos são os tonsilolitos, que apresentam única ou múltiplas calcificações em cerca de 10% da população⁴.

Laringe

Avanços tecnológicos na TC e RM tiveram papel fundamental na avaliação por imagem da laringe. Nos tumores laríngeos, a laringoscopia avalia a superfície mucosa, enquanto a TC e a RM acessam a extensão profunda da lesão. Nos casos de lesão obstrutiva que impeça o acesso direto ao longo de toda a extensão, a TC e a RM podem ser também úteis na avaliação do tamanho do tumor. É fundamental no estadiamento da neoplasia da laringe a associação dos dados obtidos no estudo endoscópico com os achados do estudo de imagem.

Na suspeita clínica de lesões benignas da laringe, por exemplo, laringocele, cisto do ducto tireoglosso e trauma, a TC é o método de imagem de escolha. Na suspeita de lesão neoplásica, a avaliação por imagem pode ser realizada por TC ou RM, esta última importante na avaliação do comprometimento de cartilagens.

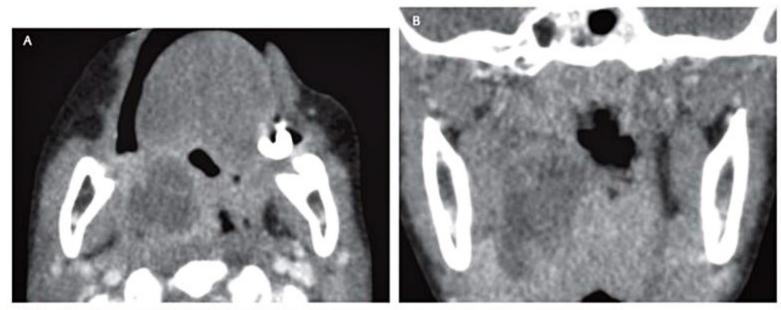


Figura 21. Abscesso amigdaliano. TC axial (A) e coronal (B) com contraste. Coleção na loja amigdaliana direita.

Carcinoma

O tumor de laringe mais frequente é o carcinoma epidermoide, que apresenta características de acordo com o local de origem.

Tumor supraglótico

Corresponde a cerca de 30% dos carcinomas da laringe e é diagnosticado em fase mais avançada da doença, pois a rouquidão aparece mais tardiamente que nas lesões glóticas. A infiltração de cartilagem é menos frequente do que nas lesões glóticas, e quando ocorre, há comprometimento da cartilagem tireoide. É importante observar se a lesão apresenta extensão através do ventrículo para a prega vocal. As imagens no plano coronal auxiliam na avaliação dessa extensão. Cerca de 35% já apresentam metástases linfonodais no diagnóstico inicial, estas mais frequentes do que nos tumores glóticos porque a região supraglótica é suprida por uma rica rede de vasos linfáticos. É frequente o acometimento linfonodal bilateral, principalmente nos casos em que a lesão cruza a linha média³.

Tumor glótico

Corresponde de 60 a 70% dos tumores da laringe. É importante a avaliação da extensão inferior do tumor, do acometimento da comissura anterior, das cartilagens aritenoides e tireoide e espaço paraglótico, pois esses critérios serão utilizados na escolha da técnica cirúrgica a ser utilizada. Metástases linfonodais são menos frequentes (Figura 22).

Tumor subglótico

Corresponde a até 3% dos tumores laríngeos. Tende a ser invasivo, com acometimento da cartilagem cricoide.

Avaliação do carcinoma laríngeo por TC e RM

A TC multislice é o método de escolha na avaliação de tumores laríngeos, principalmente pela rápida aquisi-

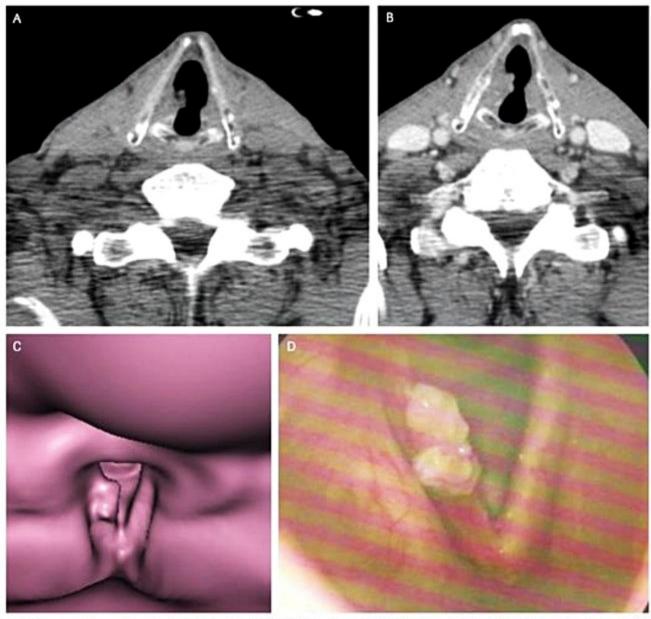


Figura 22. Carcinoma epidermoide da laringe. TC axial pré (A) e pós-contraste (B), laringoscopia virtual (C) e foto da laringoscopia (D). Lesão infiltrativa sólida exofítica na corda vocal direita.

ção de imagens e redução de eventuais artefatos decorrentes de movimentos respiratórios. A RM tem importante papel na avaliação da invasão do arcabouço cartilaginoso (com sensibilidade para detecção de invasão da cartilagem laríngea estimada em cerca de 96%), as principais sequências T2, T1 pós-contraste e difusão.

O estadiamento por TC e RM deve ser realizado antes da biópsia, pois esta pode acarretar um processo inflamatório que pode simular um tumor, prejudicando a avaliação local. Recentemente protocolos utilizando TC de dupla energia têm sido comparados à TC multislice e à RM para avaliação dessas lesões, e possivelmente ocuparão algum espaço na avaliação por imagem do trato aerodigestivo superior.

Nas lesões superficiais e pequenas, os métodos de imagem podem confirmar a ausência de sinais de infiltração de planos profundos e contribuir para a avaliação de doença linfonodal clinicamente silente.

Infiltração cartilaginosa

Na avaliação por imagem do carcinoma da laringe, é fundamental a avaliação da integridade das cartilagens. A infiltração das cartilagens é mais frequente nos carcinomas glóticos e de hipofaringe do que nos carcinomas supraglóticos.

Há três sinais de invasão de cartilagens detectados por TC18:

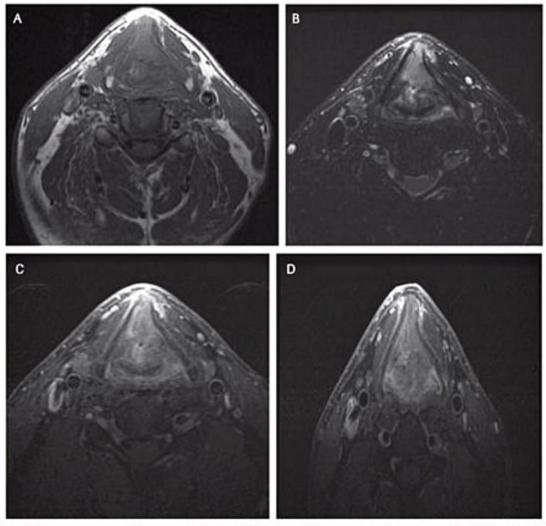
- Erosão: pequenas áreas de osteólise, especificidade de 93%.
- Lise: grandes áreas de osteólise, especificidade de 93%.
- Extensão extralaríngea: invasão tumoral pela cartilagem para as partes moles extralaríngeas, especificidade de 95%, mas sensibilidade relativamente baixa de 44%, por se apresentar em estágios avançados da doença.

A esclerose também é um sinal suspeito que pode ser evidenciado pela TC, tendo especificidade para invasão de 40% na cartilagem tireoide, 79% nas aritenoides e 76% na cricoide.

O diagnóstico de invasão de cartilagem na RM é principalmente baseado na alteração de sinal da cartilagem e da sua gordura medular nas diversas sequências, tendo sinal mais alto em T2 e realce em T1 pós-gadolíneo em áreas com isossinal ao músculo em T1 pré-contraste (Figura 23) e restrição à difusão das moléculas de água. Há falso-positivos, como inflamação reacional, edema e fibrose. Para a extensão extralaríngea, os critérios são semelhantes aos da TC.

Critérios na RM de infiltração cartilaginosa19:

T1: hipo ou isossinal.



■ Figura 23. Infiltração da cartilagem tireoide no tumor laríngeo. RM axial T1 (A), T2 e T1 pós-contraste (C e D). Observar no aspecto medial da lâmina esquerda da cartilagem tireoide área de alteração de sinal em T1 e T2 semelhante ao sinal do tumor, com realce pós-contraste, indicando infiltração.

- T2 com saturação da gordura: sinal da cartilagem isointenso ao tumor.
- DP com saturação da gordura: específica para avaliação de cartilagem, avalia invasão da cortical interna x externa.
 - T1 com saturação da gordura pós-GD:
 - Realce da cartilagem ~ tumor = invasão.
 - Realce da cartilagem > tumor = inflamação.
 - Restrição à difusão das moléculas de água.

Invasão de cartilagem ou óssea diminui a resposta à radioterapia e aumenta o risco de recorrência e de radionecrose. A grave implicação diagnóstica se reflete na classificação TNM, levando automaticamente à classificação T4, daí a importância do radiologista diagnosticar de forma correta a presença ou a ausência de invasão cartilaginosa em tumores da laringe ou da hipofaringe⁴.

Lesões císticas

Os cistos da laringe podem se originar da mucosa ou da sácula da laringe (cisto sacular ou laringocele). O cisto mucoso está relacionado à glândula salivar menor, podendo ocorrer em qualquer local da laringe, exceto no plano das pregas vocais. A TC e a RM evidenciam adequadamente essas lesões císticas³.

Laringocele

Ocorre quando existe obstrução da sácula do ventrículo, podendo ser decorrente de aumento de pressão intraglótica (tosse, instrumentos musicais), estenose pós--inflamatória, trauma ou tumor. Pode estar preenchida por ar, líquido ou pus.

A TC ou a RM evidenciam a lesão cística no espaço paraglótico, no nível supraglótico. A lesão pode se estender pela membrana tiro-hioidea, chamada laringocele externa¹⁶.

Trauma

O trauma da laringe pode resultar em fratura, disjunção ou lesões de partes moles. A TC é um excelente método de imagem para avaliação de alterações traumáticas da laringe, pois permite adequada caracterização tanto das estruturas cartilaginosas como das partes moles. Se houver laceração da via aérea, pode ser caracterizado ar nos espaços adjacentes¹⁶.

As fraturas podem ocorrer na cartilagem tireoide e cricoide (Figura 24). A cartilagem cricoide, por ser um anel completo, geralmente fratura em mais de um local. Fragmentos da cartilagem podem provocar obstrução da laringe.

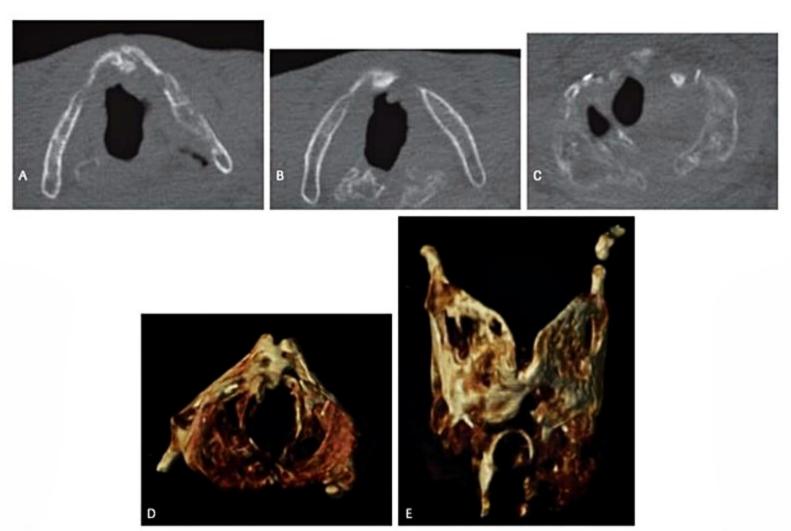


Figura 24. Trauma laríngeo. TC axial (A-C) e reconstruções 3D (D e E). Múltiplas fraturas das cartilagens laríngeas, com maior deformidade da cricoide (C).

A fratura da cartilagem tireoide pode ser horizontal ou vertical, esta última mais facilmente visualizada na TC.

Pode ocorrer a disjunção das cartilagens, mais frequente na articulação cricoaritenoide, mas que também pode envolver a cricotireoide, esta última relacionada a trauma mais grave.

Como a disjunção cricoaritenoide pode ocorrer em pequenos traumas, é importante que o radiologista tenha conhecimento da anatomia normal da laringe para que discretos deslocamentos da cartilagem aritenoide sejam diagnosticados¹⁶.

Infecção e inflamação

Os métodos de imagem pouco contribuem no diagnóstico dos processos inflamatórios agudos da laringe, pois o quadro clínico é característico.

Paralisia das pregas vocais

A mobilidade das pregas vocais é mais bem avaliada pela inspeção laringoscópica. Os métodos de imagem têm maior importância na identificação da causa da paralisia diagnosticada clinicamente.

Os achados tomográficos nos casos de paralisia da prega vocal (Figura 25) são: posição paramediana da corda vocal acometida, músculo tireoaritenoideo hipotrófico, alargamento do ventrículo laríngeo e do seio piriforme homolaterais¹⁶.

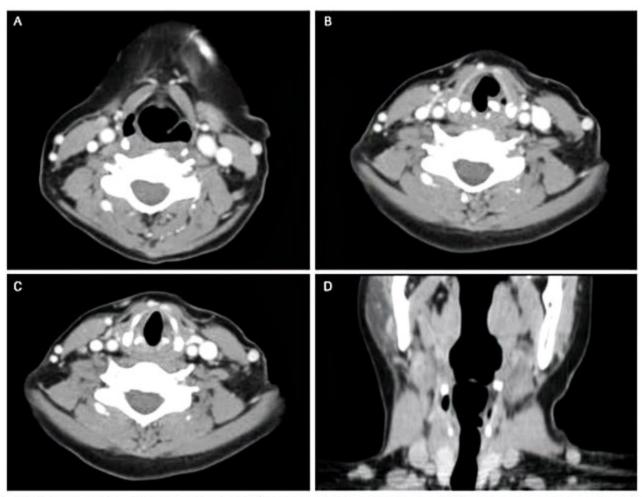
A investigação por imagem de paciente com paralisia de pregas vocais de causa desconhecida deve incluir desde a base do crânio até a janela aortopulmonar³, para que se avalie todo o trajeto dos nervos vagos e laríngeos recorrentes.

Ossos temporais

A TC e a RM são os métodos de imagem de escolha para avaliação dessa região, e têm papel complementar na avaliação das estruturas do osso temporal. A TC permite boa caracterização das doenças que acometem os espaços aéreos e o osso, enquanto a RM permite melhor caracterização das partes moles, incluindo nervos cranianos e labirinto membranoso, fundamental para avaliação de processos inflamatórios ou expansivos dessas estruturas.

Lesões inflamatórias

O método de imagem indicado na avaliação dos processos inflamatórios do osso temporal é a TC. A RM pode ser utilizada na diferenciação de tecido de granulação e colesteatoma, principalmente na avaliação pós-operatória.



■ Figura 25. Paralisia da corda vocal esquerda. TC axial (A-C) e reconstrução no plano coronal (D). Observar os sinais da paralisia da corda vocal: aumento das dimensões do seio piriforme esquerdo e do ventrículo, medianização da corda vocal esquerda, que apresenta aspecto hipoatenuante em relação à corda vocal direita.

Processo inflamatório da orelha média

A orelha média encontra-se parcial ou totalmente obliterada por material com atenuação de partes moles e a membrana timpânica está espessada.

Nos casos de otite média crônica, pode ser observada erosão do cabo longo da bigorna ou outras complicações como a timpanoesclerose.

Otite média crônica colesteatomatosa

O colesteatoma adquirido apresenta dois subtipos: colesteatoma da pars flácida, que é o tipo mais comum, e colesteatoma de pars tensa. O colesteatoma da pars flácida caracteriza-se por comprometer o espaço de Prussak, causando erosão de esporão, cabeça do martelo e

corpo da bigorna. O colesteatoma da pars tensa geralmente origina-se do mesotímpano posterior, com acometimento do seio timpânico, o esporão geralmente não é afetado.

Na TC, o colesteatoma caracteriza-se por formação expansiva com contornos arredondados na caixa timpânica, provocando erosão e luxação ossicular. Pela característica erosiva é importante a avaliação das demais estruturas ósseas da orelha média, destacando-se o canal do nervo facial, o canal semicircular lateral (possível sítio de fístula labiríntica) e o tégmen timpânico (Figura 26).

No controle pós-operatório de colesteatoma, a RM tem maior sensibilidade na detecção de recidivas pela técnica de difusão, e tanto a RM quanto a TC permitem avaliar possíveis complicações, como fístulas labirínticas e liquóricas ou mesmo cefaloceles (Figura 27).

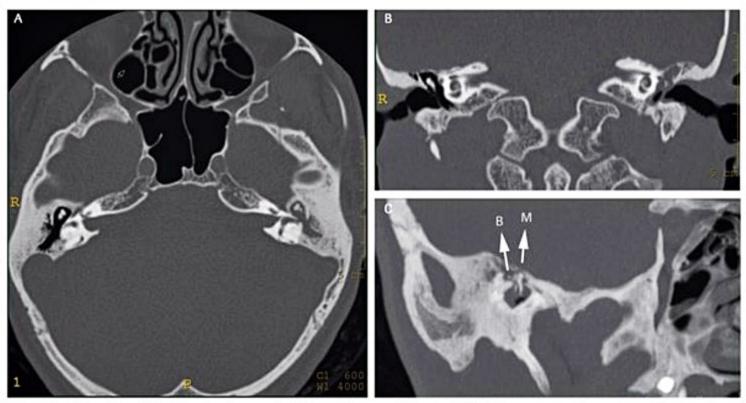


Figura 26. Otite média colesteatomatosa à esquerda. TC axial (A), coronal (B) e sagital (C). Observar material com atenuação de partes moles com configuração arredondada na orelha média à esquerda, associado à erosão da bigorna e do esporão com alargamento do espaço de Prussak. M: martelo; B: bigorna.

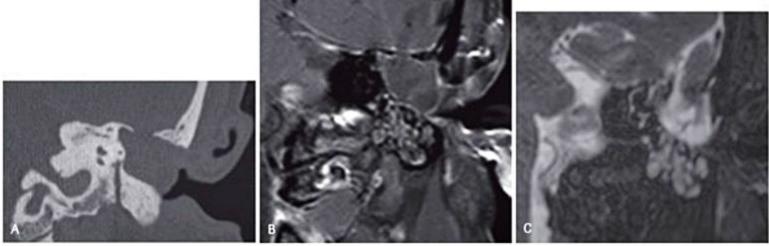


Figura 27. Fístula liquórica e cefalocele. TC coronal (A) demonstra falha óssea na margem superior de mastoidectomia. RM coronal T1 pós-contraste (B) e T2 volumétrica (C) demonstrou insinuação de parênquima encefálico pela falha óssea.

Pirâmide petrosa

As lesões mais comuns na pirâmide petrosa são: granuloma de colesterol e colesteatoma. Apresentam aspecto semelhante à TC, mas a RM é útil nessa diferenciação (Quadro 1).

O granuloma de colesterol é uma lesão expansiva erosiva, que pode ocorrer na orelha média, na mastoide ou na pirâmide petrosa. É secundária à obstrução de células da pirâmide petrosa, que provocaria episódios repetitivos de hemorragia com formação de tecido de granulação. Quando ocorre na orelha média, pode simular uma massa vascular, como artéria carótida aberrante, bulbo jugular alto deiscente ou paraganglioma4.

A RM sugere esse diagnóstico, pois essa lesão apresenta hipersinal nas sequências ponderadas em T1 e T2, e não apresenta franca restrição à difusão.

O colesteatoma da pirâmide petrosa pode ser congênito ou adquirido. Na RM, o colesteatoma apresenta hi-

Quadro 1. Colesteatoma TC RM Granuloma de Hipersinal em T1 e T2 Hipoatenuante sem colesterol Colesteatoma Hipoatenuante sem Sinal intermediário em realce T1, hipersinal em T2 e restrição à difusão

possinal ou sinal intermediário em T1, hipersinal em T2 e realce periférico pós-contraste, com significativa restrição à difusão das moléculas de água (Figura 28)7.

Fraturas do osso temporal

A TC é o método de imagem de escolha para avaliação de fraturas do osso temporal, que são classificadas em longitudinal, transversa ou oblíqua, esta última a mais frequente.

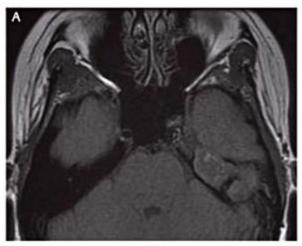
Fratura longitudinal: é paralela ao maior eixo da pirâmide petrosa do osso temporal. A disjunção ossicular é comum nesse tipo de fratura, principalmente da articulação incudoestapédica. Hemotímpano pode estar presente.

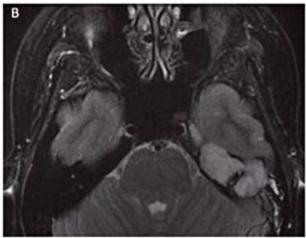
Fratura transversa: é perpendicular ao maior eixo da pirâmide petrosa (Figura 29). O nervo facial é acometido com maior frequência, principalmente o gânglio geniculado. Pode ocorrer comprometimento do nervo coclear7.

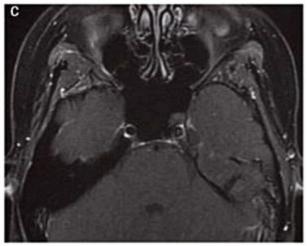
Tumores

Tumores do conduto auditivo interno e cisterna do ângulo pontocerebelar

A RM é considerada o método de imagem de escolha para a avaliação dos tumores do conduto auditivo









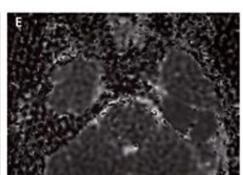


Figura 28. Colesteatoma na pirâmide petrosa à esquerda. RM axial T1 (A), axial T2 (B), axial T1 pós-contraste (C) e difusão (D e E). Lesão globosa com hipossinal em T1, hipersinal em T2, que não apresenta realce pós-contraste. Notar o hipersinal da lesão na sequência de difusão.

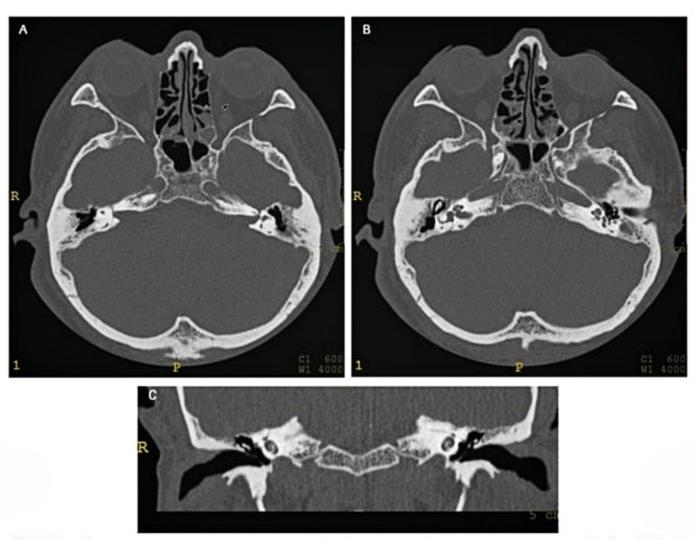


Figura 29. Fratura transversal no osso temporal direito. TC axial (A e B) e coronal (C). Observar a fratura que se estende ao fundo do conduto auditivo interno, acomete o vestíbulo, a cóclea e a porção labiríntica do nervo facial.

interno e cisterna do ângulo pontocerebelar, e a administração do meio de contraste paramagnético é importante.

O schwannoma do VIII nervo é o tumor mais frequente dessa região (Figura 30). Outros sinônimos: neurinoma ou schwannoma do acústico, porém a denominação mais correta é schwannoma vestibular, pois, na maioria dos casos, a lesão origina-se deste nervo⁴. Os outros dois tumores mais frequentes dessa região são meningioma (Figura 31) e cisto epidermoide. As principais características desses três tumores apresentam-se no Quadro 2.

Paraganglioma jugular e timpânico

Nos paragangliomas, a TC e a RM permitem a avaliação do tamanho e da extensão das lesões. A RM evidencia melhor o componente tumoral extraósseo, caracterizando a extensão intracraniana e também a extensão pelo espaço carotídeo.

Na TC, particularmente na avaliação do paraganglioma jugulotimpânico, caracteriza-se o aspecto lítico e permeativo da lesão no forame jugular. Pode haver erosão da parede posterior do segmento vertical intrapetroso da artéria carótida interna, assim como a extensão da lesão para a fossa posterior pelo seio sigmoide. Em ambos os métodos observa-se intenso realce da lesão após a injeção venosa do meio de contraste. A RM caracteristicamente demonstra o aspecto em "sal e pimenta", dado pelos vasos e áreas de hemorragias no seu interior (Figura 32).

Pode-se recorrer à arteriografia com embolização no pré-operatório desses tumores⁴.

A lesão tende a estender-se pelos planos de menor resistência, insinuando-se ao longo de fissuras, células, canais vasculares e forames.

No paraganglioma timpânico, observa-se a origem da lesão no promontório, persistindo o assoalho do mesotímpano intacto. Nas lesões maiores, pode haver erosão da cadeia ossicular⁴.

Anomalias congênitas do osso temporal

A TC é o método de imagem de escolha para avaliação das anomalias congênitas do osso temporal.

A mais frequente é a atresia do conduto auditivo externo (Figura 33), que ocorre em diversos graus, podendo ser membranosa ou óssea, completa ou incompleta. Pode estar associada a anomalias da orelha média, com redução volumétrica da caixa timpânica, anomalias da cadeia ossicular com rotação, fusão ou ausência dos os-

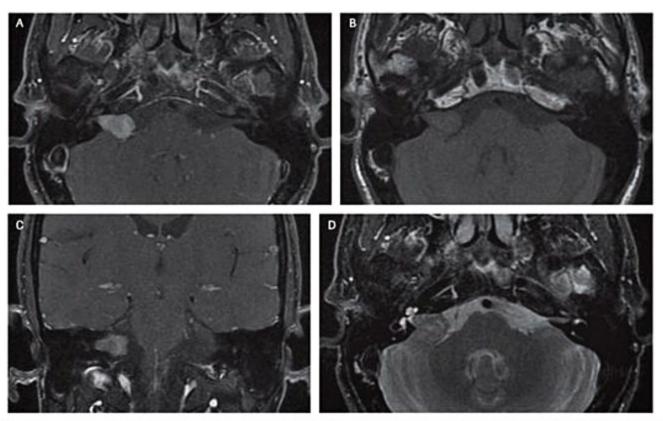
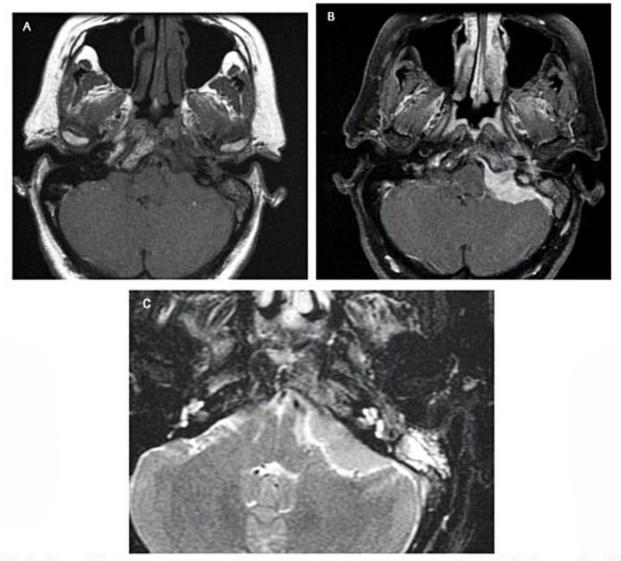
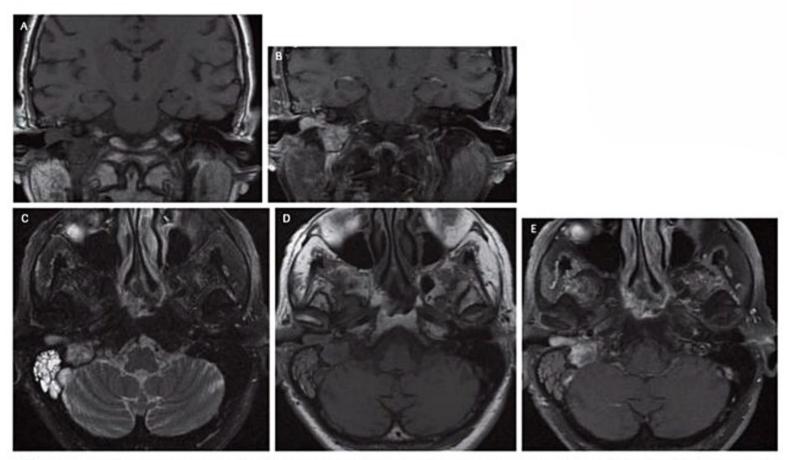


Figura 30. Schwannoma vestibular. RM axial T1 pré e pós-contraste (A e B), coronal T1 pós-contraste (C) e axial T2 (D). Lesão expansiva no interior do conduto auditivo interno e na cisterna do ângulo pontocerebelar, com realce pós-contraste.



■ Figura 31. Meningioma no ângulo pontocerebelar. RM axial T1 pré- e pós-contraste (A e B) e axial T2 (C). Lesão expansiva sólida com ampla base de implantação dural (meníngea) na cisterna do ângulo pontocerebelar esquerdo.

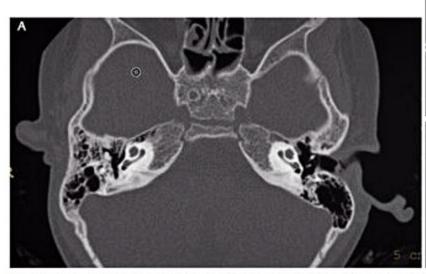
	Schwannoma vestibular	Meningioma	Cisto epidermoide
Localização	Centrado no conduto auditivo interno	Geralmente excêntrico ao conduto auditivo interno	Anterolateralmente ou posterolateralmente ao bulbo
Alterações ósseas	Alarga o conduto auditivo interno	Ocasionalmente hiperostose	Ocasionalmente erosão
Forma	Ångulo agudo com o osso temporal	Ångulo obtuso com o osso temporal	Variável. Insinua-se nas cisternas, envolvendo nervos cranianos e vasos
тс	Isoatenuante com realce às vezes heterogéneo	Isoatenuante, podendo ter calcificações, acentuado realce	Hipoatenuante, semelhante ao LCR Ausência de realce
RM - T1	Sinal intermediário	Isossinal ou discreto hipersinal em relação ao LCR	Isossinal ou discreto hipersinal em relação ao LCR
RM - T2	Sinal variável	Sinal variável	Hipersinal
RM - T1 pós-gadolínio e difusão	Realce acentuado Pode ter componente cístico	Acentuado realce Espessamento dural	Ausência de realce Hipersinal na difusão



■ Figura 32. Paraganglioma jugulotimpânico. RM coronal T1 (A), coronal T1 pós-contraste (B), axial T2 (C), axial T1 (D) e axial T1 pós-contraste (E). Lesão expansiva sólida hipervascularizada no forame jugular direito, estendendo-se pela caixa timpânica até o conduto auditivo externo do mesmo lado, e com componente inferior no espaço carotídeo. Destacam-se as áreas de flow-void no interior da lesão (C) e intenso realce pós-contraste (B e E).

sículos, anteriorização da porção mastoidea do nervo facial, anomalias das janelas oval e redonda, além da microtia (pavilhão auricular pequeno) e pneumatização variável das células da mastoide. Anomalia da orelha interna ocorre em 13% dos pacientes com microtia. Podem haver também em associação anomalias da articulação temporomandibular e da glândula parótida.

Na avaliação por imagem da surdez congênita neurossensorial, o alargamento do aqueduto vestibular é o achado de imagem mais frequentemente observado, caracterizado quando este mede mais de 1,5 mm de diâmetro. De forma mais prática, o aqueduto vestibular deve ter o diâmetro igual ou menor que o canal semicircular adjacente (lateral ou posterior). Tal achado pode estar asso-







■ Figura 33. Agenesia do conduto auditivo externo. TC axial (A), TC coronal (B e C). Observar a ausência do conduto auditivo externo direito, com presença de placa óssea na topografia da membrana timpânica e fusão da cadeia ossicular a esta placa. Há também anteriorização do canal do nervo facial na porção labiríntica e microtia do mesmo lado.

ciado a anomalias da cóclea, e na RM é representado por alargamento do saco endolinfático⁴. A TC e a RM são complementares na avaliação pré-operatória do implante coclear, sendo a RM imprescindível na avaliação do nervo coclear.

Considerações finais

A TC e a RM têm papel fundamental na avaliação das afecções dos ouvidos, nariz e garganta, identificando as lesões, suas extensões a planos profundos e relações com as estruturas adjacentes.

Nas lesões neoplásicas malignas, propiciam o estadiamento local, bem como avaliam simultaneamente o comprometimento linfonodal cervical. O avanço da RM e das suas técnicas está permitindo cada vez com maior segurança realizar o estadiamento das lesões e, por vezes, sugerir o diagnóstico diferencial. Nos casos em que a neoplasia primária é desconhecida, possibilitam por vezes sua identificação. Os métodos de imagem também auxiliam no planejamento terapêutico, e podem servir para orientar punções e biópsias e são fundamentais no seguimento oncológico.

Nos casos de trauma, a TC multislice permite avaliação multiplanar rápida da estrutura de interesse, com a possibilidade de reconstruções tridimensionais e multiplanares para avaliação espacial das lesões e eventuais fragmentos das estruturas envolvidas⁷.

Nas lesões inflamatórias agudas, os métodos de imagem permitem a caracterização de coleções e/ou abscessos cervicais profundos, identificando quais os espaços comprometidos e se há extensão mediastinal.

Referências bibliográficas

- Wittkopf M1., Beddow PA, Russell PT, Duncavage JA, Becker SS. Revisiting the interpretation of positive sinus CT findings: a radiological and symptom-based review. Otolaryngol Head Neck Surg. 2009;140(3):306-11.
- Eggesbo HB. Radiological imaging of inflammatory lesions in the nasal cavity and paranasal sinuses. Eur Radiol. 2006;16(4):872-88.
- Harnsberger HR. Handbook of head and neck imaging. 2nd ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1995.
- 4. Mafee MFVG, Becker M. Imaging of the Head and Neck. Stuttgart: Thieme; 2005.
- Katz J, Underhill T. Arrested pneumatization of the sphenoid sinus. Quintessence Int. 2013;44(6):437-41.
- Loevner LA, Sonners AI. Imaging of neoplasms of the paranasal sinuses. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2002;10(3):467-93.
- 7. Som PM. Head and Neck Imaging. 5th ed. St. Louis: Mosby; 2011.
- Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. N Engl J Med. 2012;366(6):539-51.
- Fujita A, Sakai O, Chapman MN, Sugimoto H. IgG4-related disease of the head and neck: CT and MR imaging manifestations. Radiographics. 2012;32(7):1945-58.
- Moonis G, Cunnane MB, Emerick K, Curtin H. Patterns of perineural tumor spread in head and neck cancer. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2012;20(3):435-46.
- Eisen MD, Yousem DM, Loevner LA, Thaler ER, Bilker WB, Goldberg AN. Preoperative imaging to predict orbital invasion by tumor. Head Neck. 2000;22(5):456-62.
- Razek AA, Huang BY. Soft tissue tumors of the head and neck: imaging-based review of the WHO classification. Radiographics. 2011;31(7):1923-54.
- Luo DH, Yang J, Qiu HZ, Shen T, Chen QY, Huang PY, et al. A new T classification based on masticator space involvement in nasopharyngeal carcinoma: a study of 742 cases with magnetic resonance imaging. BMC Cancer. 2014;14:653.
- Mukherji SKC, Atlas of head and neck imaging The extracranial head and neck. New York: Thieme; 2004.
- Goon PK, Stanley MA, Ebmeyer J, Steinstrasser L, Upile T, Jerjes W, et al. HPV & head and neck cancer: a descriptive update. Head Neck Oncol. 2009;1:36.
- 16. Harnsberger HR. Head and neck diagnostic imaging. Salt Lake City: Amirys, 2004.
- Kuno H, Onaya H, Fujii S, Ojiri H, Otani K, Satake M. Primary staging of laryngeal and hypopharyngeal cancer: CT, MR imaging and dual-energy CT. Eur J Radiol. 2014;83(1):e23-35.
- Becker M, Zbaren P, Delavelle J, Kurt AM, Egger C, Rufenacht DA, et al. Neoplastic invasion of the laryngeal cartilage: reassessment of criteria for diagnosis at CT. Radiology. 1997;203(2):521-32.
- Becker M, Zbären P, Casselman JW, Kohler R, Dulquerov P, Becker CD. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage: reassessment of criteria for diagnosis at MR imaging. Radiology. 2008;249(2):551-9.

Neurologia

Editor: Ricardo Nitrini

- Abordagem inicial em Neurologia
- 2 Cefaleias
- 3 Doenças cirúrgicas das raízes e dos plexos nervosos
- 4 Transtornos do sono
- 5 Alterações de consciência e coma
- 6 Estado vegetativo e morte encefálica
- 7 Distúrbios cognitivos
- 8 Epilepsia
- 9 Síncope
- 10 Distúrbios do movimento
- 11 Esclerose múltipla e outras doenças desmielinizantes do sistema nervoso central

- 12 Doenças infecciosas do sistema nervoso
- 13 Hipertensão intracraniana
- 14 Tumores do sistema nervoso central
- 15 Doenças neurológicas nutricionais e relacionadas ao álcool
- 16 Distúrbios do sistema nervoso autonômico
- 17 Miopatias
- 18 Neuropatias periféricas
- 19 Miastenia gravis
- 20 Doenças cerebrovasculares
- 21 Diagnóstico por imagem em Neurologia
- 22 Eletroneuromiografia
- 23 Eletroencefalograma: indicações e interpretação



1

Abordagem Inicial em Neurologia

Tarso Adoni Eduardo Genaro Mutarelli

SUMÁRIO

Introdução, 250

Dor e cefaleia, 252

Perda de consciência, 254

Vertigem, 255

Insônia e sonolência, 255

Antecedentes pessoais, 257

Uso de medicamentos, 257

Hábitos, 258

Antecedentes familiares, 258

O exame neurológico, 258

Exame do estado mental, 258

Exame do equilíbrio e da marcha, 258

Exame da motricidade, 259

Exame da força muscular, 259

Exame do tônus, 260

Exame dos reflexos, 260

Exame da coordenação, 262

Exame dos movimentos anormais, 262

Exame da sensibilidade, 263

Exame das funções neurovegetativas e tróficas, 263

Exame dos nervos cranianos, 264

Propedéutica complementar em neurologia, 267

Referências bibliográficas, 268

Introdução

O primeiro contato entre o indivíduo com uma queixa neurológica e o médico neurologista não difere das demais especialidades clínicas e se faz durante a anamnese. É nesse momento que se inicia a relação médico-paciente e há a oportunidade de o paciente reconhecer o interesse do médico por seu problema. Muitos pacientes deixam de seguir a orientação dada por seu médico por sentirem que não foram escutados. O vínculo empático pode ser aprimorado perguntando-se ao paciente:

- 1. O que ele espera da consulta.
- Quais são as suas preocupações.
- O que ele acha que pode ser seu problema.

Não temos a intenção de esgotar o assunto, mas a principal mensagem aqui é chamar a atenção para o fato de que todas as fases da anamnese trazem informações importantes para o futuro diagnóstico.

A prática clínica demonstra que 80% dos diagnósticos são feitos durante a anamnese (ou seja, se, ao final dela, o médico não tiver uma hipótese diagnóstica, o exame físico e os exames complementares podem não ser de grande valia, mesmo porque a orientação para o pedido correto desses exames é feita a partir da anamnese). Essa ressalva nunca teve tanta importância em tempos de tecnologização excessiva da medicina e confiança superestimada nos métodos armados de diagnóstico, cada vez mais sofisticados, particularmente em neurologia. No entanto, alguns diagnósticos só podem ser feitos durante a anamnese, como é o caso dos distúrbios do sono, das perdas de consciência por epilepsia, síncope ou hipoglicemia, e também de vários tipos de cefaleia, já que sua caracterização é feita quase exclusivamente pela história do paciente.

Tanto no caso das perdas de consciência como no das cefaleias, o paciente, na grande maioria das vezes, apresenta-se ao médico completamente normal e, portanto, o diagnóstico não será feito pelo exame físico e, muitas vezes, também não será feito pelos exames complementares. Em algumas vezes, como veremos, os exames complementares podem atrapalhar ou enganar o médico. Dessa maneira, o melhor é fazer um bom histórico do paciente. Algumas dicas são importantes: em primeiro lugar, o paciente deve contar sua história espontaneamente. É necessário distinguir dois tipos de paciente: aquele mais prolixo e que deve ter sua história mais direcionada e aquele mais recatado, que precisa ser incentivado e questionado. É muito importante relembrar que o paciente não deve ser induzido pelo médico, ele deve contar sua história com as suas próprias palavras.

Na anamnese neurológica, além da identificação clássica, com nome, idade, sexo, cor, profissão e procedência, é importante identificar também a escolaridade e a mão de preferência. Conhecer o grau de escolaridade se reveste de importância pela necessidade dessa informação para interpretar os resultados (p. ex., de exames neuropsicológicos). As notas de corte desses exames são diferentes de acordo com a escolaridade. Em nosso meio, o miniexame de estado mental, que vai de 0 a 30, é considerado

normal se superior ou igual a 29 para pessoas que tenham formação universitária, enquanto para analfabetos deve-se considerar um corte superior a 19 como normal.

O conhecimento da mão de preferência nos diz, por exemplo, durante o exame neurológico, que os flexores da mão esquerda de um indivíduo canhoto devem ser mais hábeis do que os da mão direita, e que a sensibilidade vibratória (palestesia) deve ser ligeiramente maior na mão de preferência. Também é importante porque o hemisfério dominante para a linguagem nos destros é, quase 100% das vezes, o hemisfério cerebral esquerdo. Nos sinistros, o hemisfério cerebral dominante, na maioria das vezes, é também o esquerdo, mas em até 30% deles é o hemisfério cerebral direito o dominante para a linguagem ou é função compartilhada entre os hemisférios.

O passo inicial fundamental da anamnese neurológica é perguntar sobre o início dos sintomas: há quanto tempo eles se iniciaram, como foi sua evolução ou ordem de aparecimento, quanto tempo demorou para o quadro se instalar completamente, se ainda está piorando, se a evolução se modificou com alguma medida, principalmente terapêutica. O conhecimento de todos esses dados leva o médico aos possíveis diagnósticos. Nos Quadros 1 e 2, está exemplificado o tempo de instalação de um déficit neurológico focal, no sistema nervoso central e periférico, respectivamente, por diversas etiologias, e a sugestão de uma determinada causa. Assim, diante de um paciente com hemiparesia de instalação rápida (em poucos minutos), deve-se pensar num quadro vascular, isquêmico ou hemorrágico. Se essa hemiparesia teve instalação em algumas horas, pode-se pensar em esclerose múltipla, hematoma subdural e encefalites. No entanto, se essa instalação demorou alguns dias, pode-se pensar, por exemplo, em abscesso por toxoplasma ou mesmo em encefalite viral, ao passo que se ela demorou semanas para evoluir, pode-se pensar em tumores ou em hematoma subdural crônico. Já as doenças degenerativas, como Parkinson e Alzheimer, têm evolução lenta e gradativa, durante meses.

Outro dado de grande auxílio é saber como evoluiu ou está evoluindo a doença. A evolução pode ser monofásica, progressiva ou recorrente (Quadro 3). A evolução monofásica caracteriza-se por apresentar ausência de alterações do quadro clínico após a sua instalação inicial, como ocorre, por exemplo, no acidente vascular cerebral ou com melhora do quadro inicial, como ocorre na pa-

 Quadro 1. Déficit neurológico central e exemplos de doenças neurológicas

 Tempo de instalação
 Doença sugerida

 Minutos
 Vascular (isquemia ou hemorragia)

 Horas
 Esclerose múltipla, hematoma subdural e extradural, encefalite

 Dias
 Encefalite, abscesso

 Semanas
 Tumores, hematoma subdural crônico

 Meses
 Degenerativas

Tempo de instalação	Doença sugerida
Minutos	Vasculite, traumatismo
Horas	Polirradiculoneurite, viral (paralisia facial periférica de Bell)
Dias	Polirradiculoneurite, porfiria, difteria, intoxicações
Semanas	Intoxicações, periarterite nodosa
Meses	Metabólicas, paraneoplásicas, carenciais
Anos	Degenerativas (Charcot-Marie, Dejerine-Sotas)

Tipo de evolução	Doença periférica	Doença central
Monofásica	Paralisia facial periférica de Bell polirradiculoneurite, intoxicação	AVC, traumatismos, anóxia, encefalites virais, encefalomielite pós-virose, episódio isquêmico transitório
Progressiva	Tumor (compressão ou síndrome paraneoplásica), esclerose lateral amiotrófica, carencial (complexo B), degenerativas (Charcot- Marie, Dejerine-Sotas)	Tumor (compressão ou síndrome paraneoplásica), degenerativa (Parkinson, Alzheimer), carencial (déficit de B12, B1, ácido fólico)
Recorrente	Polirradiculoneurite, vasculite, porfiria, doença de Refsum, miastenia gravis, paralisia periódica	Esclerose múltipla, vasculite, epilepsia, episódio isquêmico transitório

ralisia facial periférica de Bell. A evolução progressiva, por sua vez, é característica dos tumores e das doenças degenerativas. Além dos exemplos citados, algumas alterações neurológicas são episódicas, recorrentes e, na maioria das vezes, não deixam qualquer sequela ou sinal de sua existência e, por isso, só são diagnosticadas por meio da anamnese (Quadro 4).

Quadro 4. Alte diagnósticos	erações recorrentes do sistema nervoso e possíveis
Enxaqueca	
Narcolepsia	
Catalepsia	
Síncope	
Hipoglicemia	
Episódio isquêmio	o transitório
Epilepsia	
Ataques de pânio	o vs. fobias

O interrogatório especial a respeito de alterações neurológicas deve incluir perguntas sobre desmaio, tontura ou vertigem, dor e/ou cefaleia, distúrbios sensitivos, distúrbios esfincterianos, alteração de memória, alteração de sono e outras alterações do intelecto, pois são exemplos de sintomas de doenças em que o diagnóstico praticamente só pode ser firmado na anamnese (Quadro 5). É essencial que o médico tenha em mente as principais características para o diagnóstico diferencial de cada quadro, pois o uso de exames complementares sem uma sólida suspeita clínica pode ser pouco ou nada conclusivo, alem do potencial de trazer à luz problemas sem relação com o quadro atual.

Dor e cefaleia

Em qualquer tipo de dor, incluindo a cefaleia, é importante perguntar sobre o tempo de início, frequência, intensidade, duração, irradiação, fatores de melhora, de piora e desencadeantes. Como características subjetivas, pode-se descrever a dor como em pontada, pulsátil, latejante, lancinante, em facada, em aperto, em peso, em queimação ou em choque.

Antes mesmo de discutir as cefaleias mais frequentes, é importante identificar, já na anamnese, as dores de cabeça que podem pôr o paciente em risco (Quadro 6).

A seguir, serão discutidos a anamnese e o diagnóstico de algumas dores de cabeça mais frequentes e mais típicas (Quadro 7).

Tomando a migrânea (enxaqueca) por exemplo: O indivíduo tipicamente relata uma história de sentir essa dor já há alguns anos, com frequência variável, de várias vezes por semana até uma vez a cada 6 meses. A duração também é variável, podendo ser de algumas poucas horas ou, às vezes, de até alguns dias. A característica da dor, em geral, é latejante ou pulsátil. E relativamente comum, no caso da enxaqueca, que o indivíduo tenha alterações prodrômicas que precedam a dor de cabeça em várias horas, como alterações do humor, do comportamento e, com certa frequência, tensão da musculatura cervical. Já as auras acometem até 25% dos migranosos, ocorrem minutos antes da cefaleia e são quase sempre fenômenos visuais, classicamente chamados escotomas cintilantes (perda de visão central circundada ou margeada por alterações cintilantes da visão). Outros tipos mais raros de auras que precedem a dor de cabeça, como hemiparesia, afasia ou hemiparestesias, podem ocorrer. A aura, por definição, se instala de maneira progressiva, em mais de 5 minutos, e tipicamente dura de 5 a 60 minutos. Algumas vezes, ela pode ocorrer sem a dor de cabeça. A dor, em geral, piora com esforço físico. Pode haver incômodo pelo barulho e pela luz, melhorando no silêncio ou numa sala escura e em repouso. A Sociedade Internacional de Cefaleia propôs critérios diagnósticos para as várias dores de cabeça. Por sua importância, citamos no Quadro 8 os critérios para o diagnóstico de migrânea sem aura.

A cefaleia tipo tensional é a mais comum das cefaleias primárias e costuma ocorrer em momentos de maior

Há quanto tempo tem está sentindo dor?	O que melhora a dor?
Quão forte é a dor?	Quanto dura a dor?
Onde dói e para onde a dor se irradia?	Ela é constante ou vem e vai?
O que provoca a dor?	A dor te acorda ou impede de dormir ou trabalhar?
O que piora a dor?	Alguma medida terapêutica modificou a dor?

Quadro 6.	Dados da anamnese e exame físico do paciente com
cefaleia que p	odem alertar para possível risco

História recente de trauma craniano

Dor de início súbito, após esforço físico ou que acorda o paciente do sono

A pior cefaleia já vivenciada

Dor em face ou olhos sem episódios anteriores de mesma intensidade

Ausência de melhora após 48-72h de seu aparecimento

História de hipertensão arterial sistêmica

Paciente HIV + ou imunossuprimido com cefaleia de início recente

Paciente com câncer e cefaleia recente

Idoso (acima de 55 anos) com cefaleia recente

Náuseas ou vômitos recorrentes

Febre

Alteração da consciência com desorientação ou confusão

Rigidez de nuca

Déficit neurológico focal (p. ex., fraqueza em extremidade, vertigem ou incoordenação)

Quadro 7. Classificação internacional das cefaleias (resumida – IHS-2013)

- Migrânea
- Cefaleia tipo tensional
- 3. Cefaleias trigêmino-autonômicas
- Outras cefaleias primárias
- Cefaleia associada a traumatismo craniano e/ou cervical
- 6. Cefaleia associada a transtornos vasculares
- 7. Cefaleia associada a transtornos não vasculares intracranianos
- Cefaleia associada a substâncias ou sua suspensão
- Cefaleia associada a infecção não cefálica
- 10. Cefaleia associada a transtornos metabólicos
- Cefaleia associada a transtornos do crânio, pescoço, olhos, orelhas, seios da face, dentes, boca ou outras estruturas faciais ou cranianas
- 12. Cefaleia atribuída a desordens psiquiátricas
- 13. Neuropatias cranianas dolorosas e outras dores faciais
- Não classificada

tensão (para alguns é por isso que leva esse nome), como na véspera de uma prova, de uma entrevista ou de uma partida esportiva importante. A dor, em geral, é bitemporal e costuma acometer as áreas com maior quantidade de músculo (ou seja, as têmporas e a região occipitonucal). É uma dor de cabeça que raramente leva o paciente ao médico. Os critérios diagnósticos para a cefaleia tipo tensional podem ser memorizados a partir dos critérios da enxaqueca, pois não deixa de ser a contraposição desta (não pulsátil, não unilateral, não intensa e assim por diante) (Quadro 9).

A cefaleia em salvas (ou cefaleia de Horton) é outra cefaleia primária que, embora menos frequente, merece consideração pelo seu caráter estereotipado e sua intensidade excruciante. Caracteriza-se pela tendência de se repetir sempre no mesmo horário e por alguns dias consecutivos (por isso, chamada em salvas). O mais comum é o paciente se queixar do aparecimento da dor aproximadamente uma hora e meia após se deitar para dormir,

Quadro 8. Critérios diagnósticos para migrânea (enxaqueca), segundo a Sociedade Internacional de Cefaleia (ICHD-III-2013)

- Pelo menos cinco ataques que preencham os critérios de B a D
- Os ataques duram de 4 a 72 horas (não tratados ou tratados sem sucesso)
- · Pelo menos duas a três características:
 - Unilateral
 - Pulsátil
 - Moderada a grave intensidade
 - Piora com atividade física de rotina ou o paciente evita tais atividades
- · Pelo menos um dos dois itens:
 - Náusea e/ou vômito
 - Foto e fonofobia
- Não é mais bem explicada por outra causa (sem evidência de doença orgânica)

Quadro 9. Critérios diagnósticos de cefaleia tipo tensional episódica, segundo a Sociedade Internacional de Cefaleia (ICHD-III-2013)

- Pelo menos 10 episódios que preencham os critérios de B a D
- Duração de 30 minutos a 7 dias
- Pelo menos duas de quatro características:
- Bilateral
- Em pressão ou aperto (não pulsátil)
- Leve a moderada (não impede as atividades)
- Não agravada por atividade física rotineira
- Preenche ambos os critérios:
 - Sem náusea ou vômito (pode ocorrer anorexia)
 - Sem fono ou fotofobia (só uma delas pode ocorrer)
- Sem evidência de doença orgânica

de forte intensidade, pulsátil. É típico, também, que ela se repita no mesmo período do ano; alguns pacientes, por exemplo, queixam-se de que a dor volta nos mesmos meses dos anos anteriores. É comumente acompanhada de fenômenos autonômicos na face, como lacrimejamento, ingurgitamento nasal e coriza. O critério diagnóstico está exposto no Quadro 10.

Outro tipo de cefaleia que necessita menção é a arterite de células gigantes (arterite temporal). A dor de cabeça é latejante, tem predomínio temporal, melhora com a compressão das carótidas e piora ao deitar ou com a palpação das artérias temporais superficiais. Ocorre tipicamente após os 50 anos de idade. Ao exame, a artéria temporal superficial encontra-se enrijecida e hipopulsátil (em traqueia de passarinho). Laboratorialmente, a marca registrada é a elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS) e da proteína C-reativa. Amaurose fugaz e claudicação mandibular aumentam a chance do diagnóstico. A arterite temporal deve ser prontamente reconhecida e tratada, uma vez que existe risco de cegueira, caso seja negligenciada.

A cefaleia que ocorre nos tumores costuma ser em crescendo (ou seja, com o passar dos dias ela se intensifica). Os pacientes com tumores encefálicos que cursam com aumento da pressão intracraniana podem relatar piora da cefaleia no final da noite ou no meio da madrugada, uma vez que com o aumento da pCO₂ durante o sono há uma vasodilatação intracraniana e, por isso, aumento da hipertensão intracraniana. Sendo assim, a dor de cabeça melhora quando o paciente se levanta e passa a respirar normalmente. Algumas vezes vem acompanhada de vômitos em jato sem ser precedida de náusea. É importante ressaltar que raramente tumores cerebrais se manifestam com cefaleia de forma isolada. A cefaleia pode ser lateralizada, identificando o lado do tumor. Também pode dar algum indício localizatório da fossa cerebral.

Quadro 10. Critérios diagnósticos de cefaleia em salvas, segundo a Sociedade Internacional de Cefaleia (ICHD-III-2013)

- Pelo menos cinco episódios que preencham os critérios de B a D
- Dor grave ou muito grave, orbitária, supraorbitária e/ou temporal unilateral que dure 15 a 180 minutos (se não tratada)
- Acompanha a cefaleia ambos ou pelo menos um dos seguintes fatores. Pelo menos um dos seguintes ocorre ipsilateralmente à dor:
 - Hiperemia conjuntival e/ou lacrimejamento
- Congestão nasal e/ou rinorreia
- Edema palpebral
- Sudorese facial e da fronte
- Flushing facial e da fronte
- Sensação de plenitude auricular
- Miose e/ou ptose
- Inquietude ou agitação
- De um ataque em dias alternados até 8 por dia
- Sem evidência de doença orgânica

Por exemplo, dores occipitonucais são típicas de lesões da fossa posterior; lesões frontais, por sua vez, podem acarretar dores frontotemporais; curiosamente, tumores occipitais às vezes podem causar dores retroculares. A cefaleia dos tumores costuma melhorar com o passar das horas e em posição ortostática, e também com o uso de corticosteroides.

A dor que ocorre nas sinusites é, em geral, facial e também piora quando o paciente se deita. É caracteristicamente mais intensa pela manhã, uma vez que durante a noite há acúmulo de secreções e, ao acordar, pela mudança de decúbito, essas secreções mudam de posição, estimulando as terminações nervosas da mucosa sinusal. A dor também piora com a compressão ou percussão dos seios, referindo o paciente, às vezes, as narinas entupidas e algumas vezes um odor fétido.

No caso das meningites, a dor é mais difusa e constante. Às vezes, de maior intensidade na região nucal. Piora com o barulho e com a luz e, em geral, o paciente tem febre e sinais de irritação meníngea associadamente. Chama a atenção na anamnese do paciente com meningite o relato, muitas vezes espontâneo: "esta dor de cabeça é a pior que já tive na vida" ou "como nunca senti antes". Nessas circunstâncias, mesmo sem sinais meníngeos, o paciente deve ser investigado. Cabe lembrar que, por sua natureza, as dores de cabeça causadas por hemorragias possuem início súbito ("como um raio") e atingem a sua intensidade dolorosa máxima desde o início.

Perda de consciência

Inicialmente, deve-se caracterizar alguns termos clínicos de uso corrente dentro dos quadros de perda da consciência. O termo desmaio refere-se exclusivamente à perda de consciência, seja qual for a causa. Síncope é um tipo de desmaio causado por uma redução transitória do fluxo sanguíneo cerebral. Pré-síncope, por sua vez, é uma situação provocada também por um déficit circulatório transitório, mas insuficiente para causar uma síncope; clinicamente, há sensação de perda iminente da consciência ou mal-estar caracterizado pelos pacientes como uma sensação de escurecimento visual, vertigem, zumbido, visão borrada e manchas no campo visual; também podem relatar que os objetos estão se afastando, ficando cada vez mais distantes. Ainda na pré-síncope, gestos estereotipados (p. ex., abrir a boca), náuseas e vômitos podem ocorrer. Desconforto epigástrico e sensação de cólica abdominal também podem acompanhar os sintomas.

Hipoglicemia é outra causa de perda de consciência, principalmente em casos graves e com queda abrupta do nível sérico de glicose (p. ex., uso inadequado de insulina); nos habituais casos leves, o paciente não chega a perder a consciência.

O diagnóstico diferencial de perda da consciência inclui, ainda, as crises epilépticas, que nada mais são do que a consequência clínica da descarga paroxística maciça de uma população neuronal anormalmente excitável. As manifestações clínicas são múltiplas, abrangendo a alteração no nível de consciência, alterações nas esferas sensitiva, comportamental, psíquica ou motora. Emprega-se o termo crise convulsiva para caracterizar fenômenos epilépticos de natureza puramente motora (popularmente, "quando o paciente se debate"), como nas crises tônicas, clônicas e tônico-clônicas generalizadas.

Aproximadamente um terço dos adultos jovens já apresentou ou apresenta quadros de desmaio, mais comumente provocados por síncope. Como visto, suas causas e prognósticos podem ser extremamente variados. Por isso, é de extrema importância a realização de anamnese completa para a caracterização do episódio, sem a qual não é possível estabelecer o diagnóstico diferencial. O pedido de exames complementares, caso não adequadamente indicado, pode confundir o clínico e levar o paciente à realização de uma série de exames de difícil interpretação e de equivocada imputação de causalidade. As perguntas fundamentais durante a anamnese dos pacientes com perda de consciência estão listadas no Quadro 11.

Para uma melhor caracterização do desmaio, é importante, sempre que possível, a presença de uma testemunha do episódio, uma vez que é fundamental a descrição mais acurada possível. Lembre-se de que o diagnóstico é feito basicamente pela história e não pelos exames físico e laboratoriais. Assim, a convocação de uma testemunha (ou, até mesmo, um telefonema durante a consulta para uma dessas testemunhas) é de primordial importância para o esclarecimento diagnóstico, além de, por outro lado, passar segurança para o paciente.

Em relação à hipoglicemia, o pródromo é caracterizado por um mal-estar relativamente prolongado, com perda da consciência, sudorese fria e pele fria. Caso a hipoglicemia se prolongue, o paciente pode assumir posturas patológicas em extensão e, às vezes, quadros falsos localizatórios, como hemiparesia. Pode haver reversão espontânea da hipoglicemia, mas em geral é necessário o uso da glicose intravenosa. O quadro clínico que se segue vai depender do tempo e da intensidade da hipoglicemia. Algumas vezes, o indivíduo pode recobrar a consciência sem nenhum problema aparente e, em outras, pode ficar em coma prolongado e apresentar sequelas gravíssimas.

Qua	adro 11. Anamnese dos pacientes com perda de consciência
Início I	(idade)
Frequé	encia
Duraç	ão
Fatore	s precipitantes
Antece	edentes
Droga	s
Hábito	ns
Posiçã	o ou decúbito no início do quadro
Sinton	nas associados
Descri	ição minuciosa da crise

O leitor deverá buscar informações adicionais nos respectivos capítulos sobre epilepsia e síncope. A avaliação completa e específica da cefaleia também deverá ser consultada em capítulo próprio.

Vertigem

O paciente, ao se queixar de tontura, pode querer designar um grande número de sensações, como atordoamento, desmaio, vertigem rotatória, visão turva, cefaleia, confusão mental ou zumbido. Por essa razão, a queixa de tontura deve ser muito bem investigada na anamnese, a fim de esclarecer o que o paciente realmente tem quando se queixa de tontura. Uma abordagem sugerida é pedir a ele que descreva o que sente sem usar a palavra tontura.

Ilustrando a multiplicidade de experiências sensoriais que essa queixa pode indicar, a sensação de tontura pode ser evidenciada pelo paciente no desmaio, antecedendo a perda da consciência. A pré-síncope pode ser entendida como um estágio do desmaio em que o déficit de perfusão cerebral ainda não é suficiente para induzir perda de consciência, e o paciente se queixa de atordoamento, com turvação visual e sensação de peso nos membros, que podem ser interpretados pelo paciente como tontura. É muito comum que o paciente com hipotensão ortostática se queixe de tontura ao se levantar. Aqui, o que interessa é a tontura como sinônimo de vertigem.

A vertigem é uma sensação ilusória de movimento do próprio corpo ou do ambiente, mais frequentemente rotatória, com a percepção de queda iminente ou que está sendo jogado ao solo, e que ocorre por disfunção do sistema vestibular. O sistema vestibular capta informações por meio de receptores especiais no ouvido interno, mais precisamente nos canais semicirculares, no sáculo e no utrículo. Estes dois últimos têm seus órgãos receptores (denominados máculas) embebidos em um gel com concreções de carbonato de cálcio (otólitos - "pedrinhas" no ouvido), chamados em conjunto de aparelho otolítico. Os canais semicirculares, que são em número de três (horizontal, anterior e posterior) em cada ouvido, transmitem as informações da aceleração angular da região cefálica, enquanto a mácula transmite as informações da aceleração linear do segmento cefálico. As informações provenientes desses dois sistemas são carreadas pelo VIII nervo, informações auditivas e vestibulares (vestíbulo-coclear), projetando-se no tronco encefálico nos diversos núcleos vestibulares e destes para os núcleos de outros pares de nervos cranianos, como o III, IV e VI (daí se relacionar também com a posição do olhar), além de outras regiões do tronco e cerebelo (vestíbulo-cerebelo).

A complexidade da via vestibular e a sua imbricação anatômica com a via auditiva faz com que as lesões periféricas (p. ex., labirintopatias e neuronite vestibular), além de causarem vertigem e osciloscopia (percepção de falsa movimentação de imagem visual estática), possam causar sintomas auditivos como diminuição da audição, sensação de ouvido tapado e zumbido.

Chama a atenção, por sua importância clínica, um tipo de vertigem periférica muito frequente denominada vertigem posicional paroxística benigna (VPPB), cujo diagnóstico é feito principalmente por dados de anamnese e exame físico. Na VPPB, a vertigem ocorre principalmente quando o paciente muda a cabeça de posição, em especial quando ele olha para cima (vertigem do maleiro ou da prateleira), se vira na cama ou ao se levantar ou deitar-se. A principal queixa é de que, ao assumir uma das posições citadas, tudo roda. Essa vertigem posicional deve ser distinguida da hipotensão ortostática (queda da pressão arterial quando o paciente se levanta ou permanece em pé), situação em que a vertigem não é rotatória e ocorre também quando o paciente está parado por algum tempo. Por sua vez, as vertigens de origem no sistema nervoso central são de longa duração, não se adaptam e raramente estão associadas a sintomas auditivos.

O diagnóstico das causas periféricas de vertigem é confirmado pelo exame neurológico, quando procuramos, por meio de manobras provocativas (manobra de Dix-Halpike), reproduzir os sintomas, identificar o labirinto acometido e ensaiar manobras terapêuticas. Na suspeita de causas centrais, a solicitação de exame de imagem (p. ex., ressonância magnética) é mandatória.

Insônia e sonolência

As queixas de sonolência e insônia são relativamente comuns e acarretam transtornos na qualidade de vida de maneira significativa. Até recentemente, os cursos de graduação não incluíam em seus currículos os distúrbios do sono. Dessa maneira, poucos médicos sabem se orientar diante de um paciente com alterações do sono.

Em primeiro lugar, é importante detalhar a queixa do paciente, uma vez que existe grande variação interindividual, tanto no número de horas dormidas quanto no horário de ir dormir e de acordar. Por exemplo, uma determinada pessoa pode necessitar de 10 horas de sono, enquanto outra se refaz com apenas 4 horas. Ocorrem também variações intraindividuais, em que o mesmo indivíduo, em certa época do ano, pode necessitar de 8 horas de sono e, em outra época, de apenas 6 horas. Portanto, a pergunta "Quantas horas você dorme?" tem significado relativo. O melhor é perguntar se as horas de sono são reparadoras, revigorantes (ou seja, se a pessoa acorda bem disposta). È importante indagar ativamente se há sonolência durante o dia, se o indivíduo anda irritado, deprimido, com falta de concentração e memória. E certo que existem outras causas para tais queixas, mas no contexto de noites mal dormidas deve-se pensar na associação com distúrbios do sono.

De maneira geral, os distúrbios do sono que cursam com insônia estão comumente associados a sonolência excessiva. Assim, se uma pessoa dorme 4 horas todas as noites e sente-se bem durante o dia, ela não tem qualquer doença, isso é um exemplo de variação individual. Porém, se essa mesma pessoa passa a dormir 6 horas por

noite e ainda assim tem sono durante o dia, é muito provável que ela tenha adquirido algum distúrbio. Algumas pessoas sentem-se incomodadas por ter sono muito cedo e acordar cedo, enquanto outras se queixam por ter sono tarde e acordar tarde. Essa é outra variação individual que não deve ser considerada como doença: o primeiro é madrugador, pois acorda cedo, enquanto o segundo é notívago, pois suas atividades são mais bem desenvolvidas durante a noite. Levando em consideração essas variações individuais, passemos a dar atenção a algumas alterações do sono.

A primeira conclusão deverá ser que, caso o sono não seja restaurador, estaremos, muito provavelmente, diante de algum distúrbio. A principal causa, mais comum e mais corriqueira, é a ansiedade. Nessa situação há dificuldade tanto em iniciar o sono quanto em mantê-lo, acordando por alguns minutos várias vezes durante a noite. As vezes, em determinados momentos de nossas vidas, passamos por algumas situações que provocam ansiedade ou angústias e que interferem no sono. Muitos pacientes relatam a sensação de "noite em claro". Alguns exemplos comuns são fáceis de serem reconhecidos: a véspera do vestibular, o período de reestruturação das atividades no trabalho, quando estamos apaixonados ou quando temos uma dívida muito dificil de ser paga. Todos esses são exemplos de situações que causam ansiedade e que interferem no sono e, por isso, é importante perguntar sobre o momento que a pessoa está vivendo, se há pressões no trabalho, na vida pessoal e familiar. Por outro lado, existem aqueles pacientes que se queixam dessas alterações diante da rotina do dia a dia e são mais bem incluídos na categoria dos distúrbios de ansiedade. Assim, as alterações do sono são mais prolongadas e não mais exclusivamente situacionais. Nessas circunstâncias, o paciente acredita mesmo que não dorme há vários dias ou semanas, quando na verdade ele acordou várias vezes no meio da noite e não percebeu que dormiu novamente nos intervalos entre os despertares, o que se denomina alteração na percepção do sono.

Outra causa comum de insônia e, consequentemente, de sonolência diurna excessiva, é a falta de higiene do sono. O sono é um processo ativo influenciado por uma série de fatores, como a luz do dia, o horário habitual de dormir e de acordar, medicamentos, drogas, atividade física, hábitos alimentares e estado de relaxamento e preocupações. Se interferirmos nesse processo ativo, estaremos atrapalhando a fisiologia. Assim, é importante perguntar:

- A que horas costuma dormir e acordar, pois se o horário é irregular, o relógio biológico não consegue ciclar corretamente; se no jantar come em exagero, se ingere comidas condimentadas (principalmente apimentadas), uma vez que comer muito dificulta o sono.
- Se toma café, chá preto e refrigerantes à base de cola, todos estimulantes do sistema nervoso que dificultam o sono.
- Quais medicamentos toma no período da noite, pois alguns medicamentos direta ou indiretamente são estimulantes do sistema nervoso.

Se o indivíduo leva preocupações para a cama (até mesmo a preocupação de ter que dormir e achar que não conseguirá interfere no estado de relaxamento adequado para o sono), pois a cama deve ser reservada para o sono e não para refletir sobre problemas.

A atividade física realizada quatro horas antes do horário de dormir favorece o sono, enquanto a mesma atividade momentos antes de ir para cama excita a pessoa e impede um sono adequado.

A apneia do sono é outra doença relativamente comum e que causa sonolência diurna excessiva. Mais uma vez, a presença de uma testemunha do sono é fundamental para o diagnóstico, pois uma característica típica da apneia obstrutiva do sono é o ronco ou mesmo a observação da apneia por parte da pessoa que testemunhou o sono. Além dessa observação, o paciente refere que acorda cansado, que o sono não foi restaurador, mas mesmo assim não pode continuar na cama, uma vez que sente o corpo dolorido e pode se queixar de cefaleia. A testemunha pode referir se o paciente cochila com facilidade durante o dia, bastando ele estar em alguma atividade monótona como ver televisão ou aguardando para ser consultado, por exemplo. Além dessas queixas, geralmente também estão presentes falta de atenção, déficit de memória, irritabilidade, depressão e deterioração intelectual.

A narcolepsia é outro distúrbio do sono bastante característico, porém mais raro. Há episódios de sono incontrolável e de curta duração. Em geral, está associada a outras alterações, como catalepsia (perda do tônus com queda), alucinações hipnagógicas e paralisia do sono. A narcolepsia costuma iniciar-se na adolescência. Os episódios de paralisia ocorrem no início ou ao final do sono. A crise cataléptica, tipicamente, é desencadeada por forte emoção (desde uma boa piada até uma notícia ruim) e, dependendo da intensidade, pode causar traumatismos. A catalepsia ocorre em 85% dos pacientes com narcolepsia. As alucinações podem ser visuais, auditivas ou de estar se movimentando. Se durante a anamnese for possível caracterizar esse conjunto de sintomas, o diagnóstico estará estabelecido.

Parassonias são experiências ou ocorrências físicas indesejáveis que ocorrem no início do sono, durante o sono ou em breves despertares que ocorrem enquanto o indivíduo dorme. O terror noturno é uma parassonia que costuma acometer crianças de 4 a 10 anos, mais meninos do que meninas. Na história familiar é comum a descrição da criança que acorda no meio da noite com expressão de pavor, gritando e com sinais de disautonomia caracterizada por taquicardia, taquipneia e sudorese profusa (diaforese). Os episódios duram de poucos segundos a vários minutos e, em geral, não estão relacionados a alterações psicológicas.

Outros tipos de parassonia são a enurese noturna, as alucinações hipnagógica (no início do sono) e hipnopômpica (ao despertar), o distúrbio comportamental do sono REM e o sonambulismo, caracterizado por andar, falar ou agir dormindo durante a fase do sono não REM; é mais comum em crianças na idade escolar e geralmente

ocorre em episódios isolados e esporádicos desencadeados por algum estímulo estressante, como noites mal dormidas ou período de ansiedade. Bruxismo nada mais é do que o ranger dos dentes, é mais comum nas fases iniciais do sono, sem significar doença.

A síndrome das pernas inquietas (doença de Willis- -Ekbom) é um distúrbio do movimento que se relaciona com o sono. Seu reconhecimento é importante em razão da elevada prevalência, atingindo entre 10 a 15% da população. E caracterizada pela necessidade irrefreável de movimentação das pernas, que ocorre principalmente ao final do dia e início da noite e durante o início do sono; pode ocorrer também após algum período de inatividade. A intensidade é tal que provoca despertares ou microdespertares que prejudicam a qualidade do sono. O paciente tem necessidade de movimentar as pernas em consequência de uma sensação mal caracterizada e desagradável ou por parestesias. A movimentação das pernas atenua os sintomas. Oitenta e cinco por cento das pessoas com síndrome das pernas inquietas pode apresentar, associadamente, movimentos periódicos das pernas. A síndrome foi descrita inicialmente em pessoas com anemia ferropriva, mas acomete frequentemente pessoas saudáveis (síndrome das pernas inquietas primária). Outras causas secundárias devem ser lembradas, como polineuropatia periférica, gravidez, uremia, uso de antidepressivo tricíclico ou neuroléptico, doenças endócrinas e metabólicas. O diagnóstico é exclusivamente clínico.

Antecedentes pessoais

Os antecedentes pessoais podem revelar o risco para uma série de doenças neurológicas específicas. Por exemplo, o diabetes melito favorece o desenvolvimento de neuropatia periférica, principalmente as polineuropatias, mas também mononeuropatias, radiculopatias, neuropatias autonômicas e motoras puras. O diabetes também aumenta o risco de acidente vascular encefálico, sobretudo a forma isquêmica; embora menos comum, a forma hemorrágica também pode ocorrer por degeneração hialoide da parede dos vasos.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) também aumenta o risco de acidentes vasculares encefálicos, tanto hemorrágico quanto isquêmico. Em pacientes que se apresentam com quadros demenciais, o antecedente de HAS pode sugerir demência vascular por múltiplos infartos lacunares ou por infarto em lugar estratégico (tálamo), por exemplo. Deve-se lembrar também que o antecedente pessoal de infarto do miocárdio sugere doença arterial sistêmica e, por isso, é fator de risco para o aparecimento de acidente vascular encefálico.

As doenças do tecido conectivo, mais frequentemente o lúpus eritematoso sistêmico, favorecem tanto as complicações no sistema nervoso periférico (neuropatias periféricas diversas) quanto no sistema nervoso central (p. ex., acidentes vasculares encefálicos, meningites, crise epiléptica). É preciso também lembrar que nesses casos a alteração neurológica pode ser consequência do tratamento, como infecções oportunistas favorecidas pela imunossupressão.

O antecedente pessoal de doença articular, mais precisamente artrite, sobretudo se associada a quadros renais, pode, na vigência de um quadro de déficit focal ou de crises epilépticas, sugerir vasculite do sistema nervoso. A história de acometimento de vias aéreas superiores, em particular rinossinusites de repetição, na vigência de um quadro do sistema nervoso central (p. ex., meningite) deve levantar a hipótese de doença de Wegener, principalmente em homens. Antecedente de abortamentos e quadro agudo focal causado por evento vascular encefálico isquêmico sugere a presença de estado pró-trombótico por síndrome do anticorpo antifosfolípide.

O antecedente de rins policísticos pode estar associado a aneurismas congênitos cerebrais. A polipose intestinal pode estar associada ao aparecimento de glioblastoma multiforme, um tumor primário do sistema nervoso central (síndrome de Turcot).

Pacientes infectados pelo vírus HIV podem evoluir para a síndrome da imunodeficiência adquirida, Aids, com o surgimento de infecções oportunistas, muitas vezes por mais de uma infecção e tumores concomitantemente. As neuroinfecções mais comuns nos imunodeficientes são toxoplasmose, criptococose, leucoencefalopatia multifocal progressiva, tuberculose, citomegalovirose e infecção por herpes vírus; o tumor mais comum é o linfoma primário do sistema nervoso. O mesmo raciocínio deve ser mantido para os pacientes transplantados e, por isso, imunossuprimidos. Nesses pacientes, deve-se adicionar a aspergilose a essa lista.

Deve-se suspeitar de metástase cerebral ou de carcinomatose meníngea em pessoas com antecedentes de neoplasias que passem a apresentar alterações focais ou difusas, respectivamente.

Uso de medicamentos

Seria estafante, além de inapropriado, listar todas as drogas de uso corrente que possam causar, como reação adversa ou efeito colateral, alterações no sistema nervoso central e periférico. Advertimos, no entanto, que tais alterações são comuns, causando toda sorte de alterações no sistema nervoso. E importante que todo médico tenha um livro de farmacologia ou um bulário para ser consultado durante a avaliação clínica, hábito este recomendado, pois é impossível nos dias de hoje conhecer todos os medicamentos e as suas possíveis reações. Faz parte da boa anamnese o inventário ativo completo de medicações e também de suplementos vitamínicos, muitas vezes negligenciados pelos pacientes, mas que podem ser a causa de uma série de doenças (p. ex., neuropatia por excesso de vitamina B6 e hipertensão intracraniana por excesso de vitamina A).

Deve-se lembrar que algumas famílias de medicamentos podem afetar direta ou indiretamente o sistema nervoso. Por exemplo, ansiolíticos como os benzodiazepínicos podem causar sonolência e perda da concentração; antidepressivos podem causar constipação, retenção urinária e déficit de memória; antivertiginosos podem deflagrar parkinsonismo; imunossupressores, como já citado, podem facilitar infecções; determinados antibióticos (p. ex., imipenem, cefepime e algumas quinolonas) podem causar confusão mental e crise epiléptica; e quimioterápicos (p. ex., cisplatina e paclitaxel) podem causar neuropatias periféricas.

Hábitos

Hoje se sabe que o consumo moderado (uma dose diária) de bebida alcoólica beneficia o sistema cardiovascular e diminui a incidência e o risco de acidentes vasculares encefálicos, por exemplo. Entretanto, o alcoolismo favorece uma série de situações: neuropatia periférica (uma das principais causas), lesão hepática e consequente encefalopatia hepática, degeneração cerebelar e hipovitaminose, principalmente déficit de tiamina levando a encefalopatia de Wernicke-Korsakoff, déficit de vitamina B12, que pode levar a degeneração combinada subaguda da medula (mielose funicular).

O alcoolismo também favorece o aparecimento de crises convulsivas, bem como o traumatismo craniano e hematomas subdurais; por diminuição da imunidade, o aparecimento de meningites, principalmente a pneumocócica.

O hábito de fumar está inequivocamente associado ao risco de acidentes vasculares encefálicos.

Os narcóticos têm como objetivo alterar o sistema nervoso central, causando alucinações e sensações que, para o usuário, parecem agradáveis. Entretanto, por esse seu mecanismo primário, deve-se esperar que o consumo dessas drogas afetem o sistema nervoso, levando a quadros de confusão, crise convulsiva, agitação psicomotora e coma. É importante, então, indagar sobre o consumo de drogas. Além disso, algumas drogas causam lesões específicas no sistema nervoso. A cocaína, por exemplo, favorece a lesão arterial, o aumento da pressão arterial e, com isso, isquemias e hemorragias cerebrais graves, muitas vezes fatais.

Antecedentes familiares

Os antecedentes familiares chamam a atenção para a predisposição genética que os pacientes têm para determinadas doenças. Exemplos significativos são a enxaqueca e a epilepsia, doenças associadas a fatores poligênicos. A doença de Huntington é condição autossômica dominante e, por isso, o risco de desenvolver a doença é de 50% para cada filho nascido.

O antecedente familiar de infarto do miocárdio ou de acidentes vasculares encefálicos é fator de risco para doença vascular arteriosclerótica em filhos de portadores de tais doenças.

Muitas doenças neurológicas têm caráter hereditário, como as ataxias heredodegenerativas e certas miopatias (p. ex., distrofias musculares de Duchenne e Becker, doença de Steinert). Por isso, é importante sempre perguntar se algum dos familiares tem quadro semelhante ao atual do paciente.

O exame neurológico

O exame neurológico é sempre precedido pelo exame físico geral. A presença de determinados sinais pode apontar para uma causa clara da alteração neurológica. Por exemplo, a presença de ascite e *flapping* é a chave para a compreensão de um quadro de encefalopatia difusa secundária à insuficiência hepática. O pulso irregular pode dar indício da existência de uma arritmia emboligênica e revelar uma causa vascular para o quadro neurológico em questão.

O exame neurológico compreende a avaliação do estado mental, o exame do equilíbrio e da marcha, o exame da motricidade, o exame da sensibilidade, o exame das funções neurovegetativas e o exame dos nervos cranianos.

Exame do estado mental

Deve-se ter em mente que o examinador bem treinado e experimentado é capaz de vislumbrar alterações na esfera cognitivo-afetiva já durante a anamnese e que serão objetivamente endereçadas nessa etapa do exame neurológico. Há uma série de testes consagrados que podem ser utilizados nessa etapa, como o Miniexame do Estado Mental e o Montreal Cognitive Assesment (MoCA), por exemplo. O examinador deve saber que as esferas avaliadas por essas baterias são a atenção, a orientação, a memória, a abstração e o planejamento (funções executivas). O exame detalhado de cada uma dessas funções deverá ser esmiuçado quando houver evidência de alterações cognitivas.

Exame do equilíbrio e da marcha

O exame neurológico, como regra, deverá ser realizado com o examinado em trajes mínimos. O exame do equilíbrio é dividido em duas partes:

A. Equilíbrio estático: paciente em pé, pés juntos, olhos abertos. Observa-se a capacidade em se manter com a base estreita ou a necessidade de se alargar a base para manter o equilíbrio, o que poderia denunciar a presença de alteração cerebelar axial ou parkinsonismo. Além disso, a presença de oscilações tendíneas visíveis no dorso do pé e tendão aquiliano (dança dos tendões) corrobora a hipótese de disfunção cerebelar. Pequenos empurrões para a frente e para trás podem ser empreendidos contra o examinado para se avaliar a manutenção do equilíbrio; as síndromes parkinsonianas se acompanham de instabilidade postural e podem ser denunciadas por essa manobra, especialmente se tendência à queda para trás estiver presente. Pede-se, então, que o examinado feche os olhos. Caso haja tendência imediata à queda ou múltiplas oscilações (sinal de Romberg), estamos diante de alteração das vias de propriocepção consciente, seja em seu trajeto periférico (p. ex., polineuropatias), seja em seu trajeto central (p. ex., mielopatia por deficiência de vitamina B12). Alguns pacientes com disfunção labiríntica podem apresentar certa latência (8 a 10 segundos) para exibir instabilidade postural quando os olhos são fechados, além de tendência preferencial de queda para um lado ("pseudo-Romberg" ou Romberg labiríntico);

 B. Equilíbrio dinâmico: refere-se à análise da marcha. Pede-se ao paciente que, em ambiente amplo e sem anteparos, ande para a frente e para trás, com olhos abertos e, se necessário, olhos fechados (algumas alterações sutis do equilíbrio só são verificadas dessa maneira). Observa-se a capacidade de deambular sem alargar a base ou se desviar da linha reta (impossível nas síndromes cerebelares), o balanço natural associado dos braços (que é perdido nas síndromes parkinsonianas). O examinador pode pedir ainda que, sob ordem, o paciente pare e se vire bruscamente, avaliando, assim, o mecanismo de estabilidade da marcha que pode ser afetado nas síndromes parkinsonianas (marcha em bloco). Andar na ponta dos pés, nos calcanhares e com um pé na frente do outro (marcha tandem) são etapas imprescindíveis no exame da marcha. Por exemplo, nas neuropatias periféricas pode ser evidenciada marcha normal na ponta dos pés e detectada dificuldade somente com a marcha nos calcanhares. Pacientes que alargam a base e batem o calcanhar fortemente no chão antes que a região plantar seja apoiada revelam uma marcha do tipo talonante ou calcaneante, vista na perda da propriocepção consciente. A marcha ebriosa do cerebelopata, nos dizeres do neurologista francês André-Thomas (1867-1963), caracteriza-se pelo zigue-zaguear sem queda. Em razão da elevadíssima prevalência da doença cerebrovascular em nosso meio, é obrigação o imediato reconhecimento da marcha produzida por infarto da região da cápsula interna, o que produz grave espasticidade dos membros contralaterais (flexão do membro superior e extensão do membro inferior, em conjunto, chamados de atitude de Wernicke-Mann) e acarreta na característica marcha ceifante ou helicópode, em que o paciente descreve, com o membro parético, um arco em meia lua ao deambular. A lesão do nervo fibular ou do tronco do nervo ciático resulta na característica marcha escarvante, consequência do pé caído (perda da capacidade de realizar a dorsiflexão), em que o paciente flete o quadril exageradamente para evitar o esbarrar dos artelhos no solo, que, no entanto, acabam assim mesmo esbarrando discretamente (escarvar significar "cavar superficialmente"). A marcha por báscula do quadril empresta o típico andar anserino ao paciente, o que é consequência de alterações miopáticas da cintura pélvica. O termo marcha anserina deve ser reservado à situação da mulher grávida, uma vez que se trata de condição fisiológica transitória e própria da gestação. Nos casos patológicos, recomenda-se o termo marcha miopática.

Exame da motricidade

O exame da motricidade é composto por cinco itens: força muscular, tônus, reflexos, coordenação e movimentos anormais. Alguns autores preferem estudar a coordenação como item à parte, embora seja o nosso entendimento que, por integrar parte essencial da motricidade, deve ser aqui incluída.

Exame da força muscular

Pede-se ao paciente que demonstre a região afetada e a limitação que existe à movimentação. A partir daí, devem ser realizadas manobras de oposição contrarresistência imposta pelo examinador. Caso os déficits sejam sutis, ou até mesmo duvidosos, estão indicadas as manobras deficitárias. A força muscular é graduada de 0 a 5, conforme o Quadro 12.

A ausência total de força recebe o nome de plegia. Já as gradações de 1 a 4 são as paresias.

As manobras de oposição devem ser realizadas de maneira sistemática, da região proximal para a região distal dos membros. Os déficits podem ser predominantemente proximais (p. ex., miopatias), distais (lesões do trato córtico-espinhal lateral, equivocada e universalmente ditas piramidais) ou combinados (p. ex., polirradiculoneuropatias crônicas).

A manobra deficitária para os membros superiores, quando indicada, é a manobra dos braços estendidos, em que o paciente deverá manter ambos os braços esticados no plano horizontal e assim os manter durante dois minutos. O examinador deverá observar a ocorrência de discretas quedas proximais, distais (especialmente em pronação da mão, apanágio das lesões piramidais) ou combinadas.

A manobra deficitária para os membros inferiores deverá avaliar a existência de déficits sutis tanto na musculatura flexora como na musculatura extensora. A manobra mais utilizada para a avaliação da musculatura extensora é a manobra de Mingazzini (Figura 1). O paciente deverá manter tal posição por dois minutos. De novo, o examinador deverá anotar fraquezas proximais, distais ou combinadas da musculatura extensora dos membros inferiores. A manobra deficitária de Barré avalia a musculatura flexora dos membros inferiores (Figura 2) e também deverá ser mantida por dois minutos.

Grau	Contração (% de	Característica do movimento
	força muscular)	
0	Nula (0)	Ausência de contração muscular (plegia)
1	Esboçada (10%)	Esboço de contração; ausência de movimento
2	Fraca (25%)	Movimento executado desde que não haja ação da gravidade
3	Regular (50%)	Movimento executado, mesmo contra a ação da gravidade; não vence resistência oposta pelo examinador
4	Boa (75%)	Vence alguma resistência oposta pelo examinador
5	Normal (100%)	Vence o máximo de resistência oposta pelo examinador

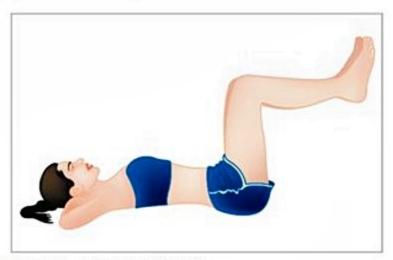


Figura 1. Manobra de Mingazzini.

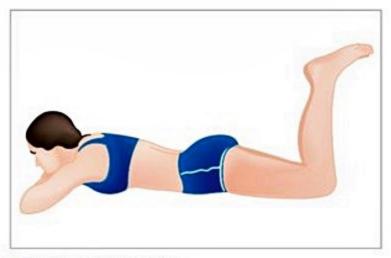


Figura 2. Manobra de Barré

Déficits discretos de força muscular também podem ser revelados pela diminuição da velocidade dos movimentos, o que pode ser avaliado pela realização de movimentos rápidos de oponência entre o polegar e o indicador pelo paciente. Contudo, observe que distúrbios hipocinéticos dos movimentos também cursam com redução da velocidade na ausência de fraqueza muscular.

Exame do tônus

Compreende quatro etapas: inspeção, palpação, percussão e movimentação passiva.

A inspeção deverá notar o trofismo do músculo, que poderá estar, por exemplo, diminuído nas lesões do neurônio motor inferior ou aumentado nas doenças de depósito lisossomal e hipotireoidismo descompensado (miopatia hipertrófica de Hoffman).

A palpação poderá fornecer dados sobre a consistência do músculo ou apontar para a presença de um processo inflamatório caracterizado por dor à palpação (miosites inflamatórias, de modo geral).

A percussão se faz importante nas suspeitas de distrofias musculares com fenômeno miotônico, como a distrofia miotônica de Steinert, a causa mais comum de distrofia muscular no adulto. O fenômeno miotônico deverá ser pesquisado pela percussão da língua com uma espátula ou da eminência tenar com o uso do martelo de exame neurológico. Tal fenômeno se caracteriza pela incapacidade de relaxamento do músculo após contração muscular e é verificado pela persistência de depressão mantida na região percutida da língua ou mão após vários segundos. Pode também ser pesquisado pedindo ao paciente que feche a mão fortemente e a abra rapidamente. O examinador notará um retardo na capacidade de abrir a mão.

A movimentação passiva deverá ser realizada, numa primeira etapa, de maneira simultânea e comparativa entre as regiões distais (mãos e pés) de ambos os dimídios. O examinador deverá elevar as mãos do paciente e, a partir do punho, balançá-las. Deverá notar se há aumento (hipotonia) ou diminuição (hipertonia) da amplitude de excursões entre os segmentos pesquisados.

É por meio da movimentação passiva que o examinador poderá se certificar da presença de lesão do neurônio motor superior (sinal do canivete pesquisado, habitualmente, no membro inferior e caracterizado por
grande resistência muscular inicial à flexão da perna sobre a coxa e que cessa bruscamente, assemelhando-se ao
que ocorre ao abrir ou fechar um canivete) ou de alterações parkinsonianas (sinal da roda denteada – pesquisado no membro superior por movimentos passivos de flexão e extensão do braço sobre o antebraço ou flexão e
extensão da mão, caracteriza-se por resistência ao estiramento muscular com interrupções intermitentes de modo
semelhante ao que se observa quando se movimenta uma
correia denteada defeituosa).

Exame dos reflexos

O exame dos reflexos é parte essencial e indispensável do exame neurológico, pois independe da colaboração do paciente e fornece dados objetivos sobre o funcionamento do sistema motor. É a partir do exame dos reflexos que se pode topografar dada alteração motora no primeiro neurônio motor (lesão piramidal) ou no segundo neurônio motor (lesão do sistema nervoso periférico).

Os reflexos são classificados em profundos (ditos também osteotendíneos ou osteomusculares) e superficias.

Reflexos profundos

Avaliados pela percussão do tendão muscular e observação de rápida contração muscular reflexa por meio do uso do martelo. O exame dos reflexos profundos deverá sempre ser realizado de maneira comparativa, anotando-se a presença de quaisquer assimetrias entre as respostas obtidas entre áreas homólogas dos dois dimídios.

Os reflexos profundos podem ser descritos ou graduados. Assim, descreve-se o reflexo profundo: abolido (0), hipoativo (+1), normoativo (+2), vivo (+3) e exaltado (+4). A exaltação do reflexo profundo é dada pelo aumento da área reflexógena (presença de pontos de exaltação [ou seja, pontos distantes da área tendínea ha-

bitualmente percutida e que desencadeiam a mesma resposta]). Indivíduos ansiosos, febris ou sob efeito de determinadas medicações psicoestimulantes podem ter os reflexos profundos vivos, porém sempre simétricos.

Na pesquisa de um reflexo profundo estará sob teste um arco reflexo simples, o que implica o conhecimento prévio:

- Da via aferente (a que capta o estímulo sensitivo na periferia, uma vez que o tendão muscular é percutido, o que fica a cargo dos fusos neuromusculares).
- Da integração sináptica na medula espinhal (o que acontecerá em determinado nível medular na dependência do reflexo pesquisado).
- Da via eferente (a que efetivamente resultará na contração muscular). As vias aferente (sensitiva) e eferente (motora) trafegam por um nervo periférico, conforme se observa no Quadro 13.

Semiotécnica de pesquisa dos reflexos profundos

- Reflexo bicipital: antebraço semifletido, mão em supinação. Apoia-se o antebraço/braço distal do paciente sobre a mão do examinador. Percussão do tendão distal do bíceps por meio da intraposição do polegar do examinador. Resposta esperada: flexão e supinação do antebraço.
- Reflexo tricipital: braço em abdução, sustentado pela mão do examinador, de modo que o antebraço fique pendente em semiflexão. A percussão do tendão distal do tríceps provocará extensão do antebraço.
- Reflexo estilorradial: antebraço semifletido e apoiado sobre a mão do examinador; punho em ligeira pronação.

Reflexo	Nervo	Nível medular de integração	Pontos de exaltação
Bicipital	Nervo músculo- cutâneo	C5-C6	Ponto de Erb da clavícula, olécrano, processos espinhosos da coluna cervicotorácica, acrômio
Tricipital	Nervo radial	C6 a C8	Não há
Estilorradial	Nervo radial	C5-C6	Epicôndilo lateral do úmero
Flexores dos dedos	Nervo mediano e nervo ulnar	C7 a T1	Não há
Patelar	Nervo femoral	L2 a L4	Crista da tíbia
Adutor da coxa	Nervo obturador	L2 a L4	Margem anterior do púbis, processos espinhosos da coluna torácica ou lombar, côndilo medial da tíbia
Aquileu	Nervo tibial	L5 a S2	Maléolos lateral e medial

A percussão do processo estiloide ou da extremidade distal do rádio provocará a contração do músculo braquiorradial com consequente flexão e ligeira pronação do antebraço.

- 4. Reflexo dos flexores dos dedos: mão do paciente apoiada sobre a própria coxa; várias semiotécnicas são possíveis, entre elas a percussão da superficie palmar das falanges, com interposição dos segundo e terceiro dedos do examinador e consequente flexão dos dedos.
- 5. Reflexo adutor da coxa: paciente em decúbito dorsal; membros inferiores semifletidos e em ligeira adução; paciente com os pés apoiados na cama ou sentado com as pernas pendentes. O examinador percute os tendões no côndilo medial do fêmur, com interposição de seu dedo, e observa adução da coxa ipsilateral ou bilateralmente.
- 6. Reflexo patelar: paciente sentado com as pernas pendentes ou em decúbito dorsal; joelhos em semiflexão, apoiados pelo examinador; percussão do ligamento patelar com consequente extensão da perna.
- 7. Reflexo aquileu: (a) paciente em decúbito dorsal: perna em ligeira flexão e rotação externa; (b) decúbito ventral: perna fletida sobre a coxa (posição da manobra deficitária de Barré); (c) ajoelhado sobre uma cadeira macia, pés para fora. Pé mantido em ligeira flexão dorsal. Pontos de percussão: tendão aquiliano e região medioplantar. Resposta esperada: extensão do pé.

Obs.: clônus a presença de clônus é indicativa de disfunção piramidal e deverá ser sempre pesquisada. O clônus aquileu é pesquisado por meio da flexão dorsal brusca e passiva do pé do paciente. A resposta clônica caracteriza--se por contração rítmica (clônica) do músculo tríceps sural. O clônus patelar deverá ser pesquisado por meio do brusco e passivo deslocamento da patela em direção ao pé.

Reflexos axiais da face

Os reflexos profundos incluem, ainda, os reflexos axiais da face. Alguns autores preferem estudá-los junto com a semiotécnica dos nervos cranianos. É nosso entendimento que o estudo de tais reflexos deve fazer parte desta seção. Assim, temos:

A. Reflexo glabelar (aferência: componente intermédio do VII nervo craniano; eferência: nervo facial; integração: ponte): pesquisado por percussão da glabela e observação do fechamento das pálpebras.

B. Reflexo orbicular dos lábios (aferência: nervo trigêmeo; eferência: nervo facial; integração: ponte): a percussão do lábio superior, na linha axial, produz projeção dos lábios para a frente (contração do músculo orbicular dos lábios, principalmente).

C. Reflexo mandibular (aferência e eferência: nervo trigêmeo; integração ponte): percussão do mento com a boca entreaberta e interposição do dedo do examinador; observa-se elevação da mandíbula por contração dos masseteres.

Reflexos superficiais

Os estímulos são realizados sobre a pele ou as mucosas e provocam contrações musculares mais circunscritas aos grupos musculares da região excitada.

Semiotécnica de pesquisa dos reflexos superficiais

- 1. Reflexo cutaneoplantar: deverá ser pesquisado por meio de uma espátula ou objeto de ponta romba. O maior interesse na pesquisa desse reflexo é saber se há disfunção piramidal, o que é confirmado pela resposta patológica em extensão lenta do hálux (sinal de Babinski) após excitação da planta do pé no sentido posteroanterior, a partir da borda lateral do pé até a base do segundo pododáctilo.
- 2. Reflexos cutâneo-abdominais: a importância de pesquisa desses reflexos é o achado de abolição na fase aguda de instalação de síndrome piramidal. A semiotécnica é dificultada por obesidade, cicatriz cirúrgica e flacidez, e, por isso, tem maior valor o encontro de assimetrias. Deverão ser pesquisados por estimulação cutânea, rápida, da parede abdominal, no sentido lateromedial. A resposta esperada é a contração dos músculos abdominais ipsilaterais, o que causa desvio da linha alba e da cicatriz umbilical para o lado estimulado. Distinguem-se os reflexos cutâneo-abdominais superior, médio e inferior, conforme a região estimulada (altura das regiões epigástrica, umbilical e hipogástrica, respectivamente).
- 3. Reflexo cremastérico: desaparece na fase aguda da lesão piramidal. É pesquisado pela estimulação do terço superior da face medial da coxa quando o paciente está em decúbito dorsal, com os membros inferiores estendidos e em abdução. A resposta normal é a contração do músculo cremáster e a elevação do testículo ipsilateral (integração medular: L1-L2).
- 4. Reflexo palmomentual: consiste em contração ipsilateral dos músculos quadrado do mento e orbicular após estímulo cutâneo na eminência tenar com consequente elevação do lábio inferior. Pode aparecer de maneira fisiológica em idosos e deverá ser valorizado em situações de assimetria. Torna-se hiperativo nas lesões piramidais e encefálicas difusas. Na paralisia facial periférica, está abolido no lado paralisado (sinal de Marinesco-Radovici).
- 5. Reflexo córneo-palpebral: é reflexo superficial do tipo mucoso. Consiste na oclusão de ambas as pálpebras quando uma das córneas é ligeiramente estimulada com uma mecha fina de algodão. Reveste-se de grande importância na avaliação dos estados de rebaixamento do nível de consciência, pois é integrado no nível pontino do tronco encefálico (via aferente: nervo trigêmeo ipsilateral à córnea estimulada; via eferente: nervo facial bilateral).

Exame da coordenação

O exame da coordenação envolve, inicialmente, a análise da sinergia de movimentos entre o tronco e os membros e é avaliada durante o exame do equilíbrio estático (dança dos tendões). Deve-se, ainda, solicitar ao paciente que incline o corpo para a frente, para os lados e para trás, verificando se ocorrem as correções apropriadas. Avaliar a capacidade do paciente de se levantar da cama para se sentar sem auxílio das mãos é uma manobra útil.

A etapa seguinte envolve a avaliação da coordenação apendicular. Nos membros superiores, é testada por meio das provas índex-nariz, índex-índex e rechaço; nos membros inferiores, provas calcanhar-joelho e hálux-índex do examinador. Deverão ser sempre realizadas com os olhos abertos e fechados. Na prova de índex-nariz, o paciente deve tocar o indicador na ponta do nariz e estender o braço, repetindo o movimento diversas vezes. Na prova índex-índex, o alvo é o próprio dedo do examinador, que muda de posição quando o indivíduo está levando seu dedo ao nariz. A prova do rechaço (de Stewart e Holmes) é feita por meio da enérgica contração do antebraço do paciente em direção ao seu braço sob oposição imposta pela mão do examinador. O examinador deverá bruscamente cessar a oposição. Nos indivíduos normais, há rápida frenagem do antebraço do paciente. Já no cerebelopata, há brusca tendência ao choque de seu antebraço contra o próprio tórax.

Na prova do calcanhar-joelho, o paciente é orientado a tocar o joelho de uma perna com o calcanhar contralateral e deslizar o calcanhar pela tíbia até o pé. O movimento é repetido algumas vezes. O movimento normal é harmonioso, e a presença de decomposição do movimento, erros de medida ou de direção sugere ataxia (incoordenção) apendicular no membro inferior avaliado. A presença de dismetria pode ser avaliada nos membros inferiores por meio da prova hálux-índex do examinador, que consiste em solicitar ao paciente que tente, com o seu hálux, atingir a polpa do dedo indicador do examinador, que deverá estar posicionado, em pé, nos pés do leito.

A diadococinesia, capacidade de realizar movimentos alternados e sucessivos, poderá ser avaliada por movimentos alternados de pronação e de supinação das mãos ou de flexão e extensão dos pés, entre outras manobras. A diadococinesia está alterada (disdiadococinesia) nas síndromes cerebelares.

Exame dos movimentos anormais

O exame dos movimentos anormais inicia-se desde o primeiro contato com o paciente e deverá ser realizado por observação já durante a anamnese. As principais categorias de movimentos anormais são:

A. Coreia: palavra de origem grega, que significa dança. São movimentos rápidos, arrítmicos, bruscos e irregulares. Existe preferência para o acometimento das regiões distais dos membros, da face e da língua. A presença de impersistência motora é achado compatível com movimento de natureza coreica e caracteriza-se pela impossibilidade de o paciente manter a língua imóvel, uma vez que esteja protrusa ou por movimentos de contração e relaxamento da mão do paciente sobre os dedos indicador e médio do examinador (sinal da ordenha).

B. Distonia: caracterizada por contrações tônicas intensas e simultâneas de músculos agonistas e antagonistas; são movimentos lentos, amplos e arrítmicos, geralmente afetando o pescoço, o tronco ou as regiões proximais dos membros, o que ocasiona posturas anômalas (p. ex., a distonia de torção da infância de Oppenheim ou a cãibra do escrivão). C.Balismo: movimento amplo e abrupto, rápido e ritmado, contínuo. Movimentos balísticos são mais comuns nas regiões proximais dos membros e podem ocorrer em distúrbios metabólicos (p. ex., hiperglicemia), vasculares e infecciosos (toxoplasmose), entre outros;

D. Tremor: os tremores são os movimentos anormais mais comuns; são movimentos rítmicos e resultantes da contração alternada de grupos musculares opostos. Podem acontecer no repouso ou durante o movimento. O tremor parkinsoniano, por exemplo, é caracteristicamente um tremor em repouso, com melhora à realização de movimentos voluntários;

E. Mioclonia: mioclonias são contrações súbitas, intensas, rápidas e bruscas comparáveis a descargas elétricas; podem ocorrer em grupamentos musculares, em apenas um músculo ou em alguns feixes musculares.

Exame da sensibilidade

O exame da sensibilidade é a etapa que, por depender exclusivamente das informações prestadas pelo paciente, exige total cooperação e engajamento do examinado e paciência metódica do examinador.

O exame inicia-se pela interrogação sobre a presença de parestesias (sensações anormais não dolorosas, como formigamentos, ferroadas e queimação), dores (caracterizar a localização, se há irradiação, instalação, fatores de piora e melhora, natureza e intensidade, duração e frequência) e demais perversões da sensibilidade (anestesia, hipoestesia e hiperestesia; respectivamente, supressão, diminuição e exaltação da sensibilidade). Alodínea faz alusão à percepção de um estímulo não doloroso como tal.

Deverão ser pesquisadas regiões homólogas dos dois dimídios, partindo-se das áreas mais distais para as mais proximais, estimulando-se primeiro a região normal — que servirá de parâmetro e somente depois a região alterada. As modalidades sensitivas avaliadas são do tipo superficial (dor, temperatura e barestésica superficial) e profundo (proprioceptiva, o que inclui a sensibilidade vibratória ou palestésica, artrestesia, grafestesia, estereognosia e discriminação de dois pontos). Faz parte também do exame da sensibilidade a pesquisa de sinais de irritação meníngea e radicular.

Semiotécnica do exame de sensibilidade

- Sensibilidade superficial:
- Sensibilidade dolorosa: seguindo os preceitos gerais do exame sensitivo já descritos, deverão ser utilizados alfinetes descartáveis; estiletes ou dispositivos com pontas não descartáveis (como aqueles que vêm embutidos em alguns martelos de reflexos) não deverão ser utilizados.
- Sensibilidade tátil: pesquisa-se com uma mecha de algodão seco.
- Sensibilidade térmica: utilizam-se dois tubos de ensaio, um com água gelada e outro com água morna. O paciente deve ser capaz de identificar os diferentes tubos, nas diversas áreas do corpo.

- 2. Sensibilidade profunda:
- Sensibilidade cinético-postural e artrestésica: visa verificar se o paciente tem noção da posição dos segmentos em relação ao próprio corpo. Parte da pesquisa é realizada durante os testes de coordenação. Solicita-se ao paciente que, de olhos fechados, diga a posição assumida por segmentos deslocados passivamente pelo examinador. Por exemplo, segurando o hálux pelas porções laterais, o examinador o movimenta lentamente para baixo e para cima, devendo o paciente assinalar a posição assumida ao fim do movimento.
- Sensibilidade vibratória ou palestesia: é pesquisada com o auxílio de um diapasão de 128 Hz (ou de palestesímetro), que é colocado sobre saliências ósseas.
- Discriminação de dois pontos: pode ser avaliada solicitando-se ao paciente que indique o local exato do ponto estimulado ou por meio do uso de um compasso escolar.
- Grafestesia: reconhecimento de letras ou números desenhados na pele do paciente com o uso de um objeto de ponta romba, não doloroso.
- Estereognosia: deverá ser avaliada por meio de objetos colocados na mão do paciente e jamais por ele visualizados. A capacidade de reconhecer objetos ou formas pelo tato depende principalmente da sensibilidade profunda e, quando está comprometida, pode haver impossibilidade de reconhecer uma chave ou um clipe, por exemplo, ou qualquer outro objeto familiar pelo tato.

Obs.: Nos casos de agnosia tátil, ocorre incapacidade de reconhecer objetos pelo tato sem que, por definição, existam distúrbios das sensibilidades profunda e superficial.

- Sinais de irritação meníngea e radicular:
- Irritação meníngea:
- Rigidez de nuca: paciente em decúbito dorsal; há resistência à flexão passiva do pescoço.
- Sinal de Brudzinski: paciente em decúbito dorsal; ao se tentar fletir passivamente o pescoço, ocorre ligeira flexão das coxas e das pernas.
- Sinal de Kernig: consiste na impossibilidade de permitir a extensão passiva das pernas quando o paciente está em decúbito dorsal e as coxas são semifletidas, formando ângulo de 90º com o tronco.
 - Irritação radicular:
- Sinal de Lasègue: caracteriza-se por dor lombar irradiada para a face posterior do membro inferior quando este é elevado passivamente e em extensão pelo examinador, que com a outra mão impede que o joelho seja fletido.

Exame das funções neurovegetativas e tróficas

As alterações das funções neurovegetativas e tróficas são comuns e podem ocorrer em lesões do sistema nervoso central ou periférico. Podem acometer pele, fâneros, tecido celular subcutâneo, músculos, articulações e ossos (funções tróficas), bem como produzir perturbações da sudorese (hiper, hipo e anidrose) e vasomotoras (vasocontrição, vasodilatação, fenômeno de Raynaud, hipotensão postural, entre outras). Devem ser indagadas alterações da salivação, da potência sexual e do controle esfincteriano. Vômitos pós-prandiais intercalados com períodos de diarreia devem ser anotados.

O exame inicia-se pela inspeção com especial atenção ao estado de pele e anexos. Os reflexos anal e bulbocavernoso (contração do músculo bulbocavernoso após percussão ou pressão da glande) são essenciais na avaliação dos distúrbios do controle esfincteriano. Na suspeita de hipotensão postural, a pressão arterial deverá ser aferida com o paciente em decúbito dorsal e, após dois minutos, em pé. São significativas quedas superiores a 20 mmHg na pressão sistólica e 10 mmHg na diastólica.

A clássica síndrome de Claude Bernard-Horner (miose, semiptose, e enoftalmo) e o reflexo fotomotor (função pupilar) serão avaliados durante o exame dos nervos cranianos.

Exame dos nervos cranianos

O exame dos nervos cranianos é parte essencial do exame neurológico. Serão aqui discutidas as principais manobras e achados na avaliação dos doze pares de nervos cranianos.

(I) Nervo olfatório (I nervo craniano)

As anormalidades da olfação são inicialmente investigadas durante o interrogatório clínico. Se houver queixa ou suspeita de que possa existir lesão ou disfunção do I nervo, é realizado o exame alternado de cada narina com odores variados (café, perfume, chocolate). Não devem ser utilizadas substâncias irritantes (p. ex., amoníaco), pois ocorrerá estimulação irritativa do nervo trigêmeo.

A causa neurológica mais comum de anosmia/hiposmia (perda ou diminuição do olfato) é o trauma de crânio. Anosmia também pode ser observada em pacientes com doença de Alzheimer e doença de Parkinson, podendo ser um sintoma precoce desses quadros degenerativos. Diversos medicamentos podem reduzir ou abolir o olfato. Cacosmia é a perversão do olfato, que ocorre por crises epilépticas localizadas no uncus do hipocampo (crises uncinadas) e que são caracterizadas por sensação paroxística de odor fétido.

(II) Nervo óptico (II nervo craniano)

O exame de nervo óptico inclui três etapas: a avaliação da acuidade visual, do campo visual e do fundo de olho.

Avaliação da acuidade visual: pode ser utilizada a tabela de Snellen, que é colocado a 20 pés (cerca de seis metros) do paciente. Cada olho é examinado separadamente, sempre que necessário com o uso de óculos para corrigir eventuais déficits oftalmológicos preexistentes. Os resultados são expressos em frações comparativas com o normal. O indivíduo com visão 20/40 consegue ver à distância de 20 pés o que um indivíduo normal vê a 40 pés. A visão para perto é avaliada com cartões específicos (de Jaeger ou de Rosembaum), mantidos à distância de 35 cm do globo ocular. Na ausência de tabelas ou de cartões, po-

de-se avaliar grosseiramente a acuidade visual solicitando-se que o paciente leia algum texto colocado à distância de 35 cm. Quando existe déficit intenso de acuidade visual, pode-se verificar se o paciente consegue contar dedos mostrados pelo examinador a 3 m, aproximando-os, se necessário, até que seja possível contá-los. Quando o déficit é mais intenso, é possível perceber apenas o movimento da mão do examinador, e, quando ainda mais grave, apenas a presença de luz.

- Avaliação do campo visual: é realizada pelo exame de confrontação. O examinador solicita que o paciente fique à sua frente, a 60 cm, e feche um dos olhos. O examinador fecha o olho oposto e explica ao paciente que ele deve olhar para seu nariz. O examinador estende seu braço para o lado, a meia distância entre ambos. Movendo o indicador, a mão é lentamente aproximada e o paciente deve perceber o movimento. Cada olho é testado isoladamente, nos quatro quadrantes. O campo visual de pacientes confusos pode ser examinado pela reação de piscada à ameaça. Aproxima-se rapidamente o dedo, lateralmente, em direção ao globo ocular e observa-se se há piscada. As principais alterações de campo visual são:
- Escotoma: falha parcial ou completa dentro do campo visual. Pode ter tamanho, forma e posição variável; pode ou não ser percebido pelo paciente. Os escotomas centrais estão circunscritos a região da mácula e campo circunjacente. Resultam de lesão da área macular da retina, do feixe papilomacular ou dos córtex visuais bilaterais.
- Contração: redução do campo visual periférico, da periferia para o centro. Pode ocorrer em neurites retrobulbares, atrofia ótica e degeneração pigmentar da retina.
- Hemianopsia: escotoma de metade do campo visual de cada olho. A qualificação é feita pela metade do campo visual que desaparece. Denomina-se heterônima se os lados diferentes dos campos (nasal e temporal) são acometidos; homônima se o mesmo lado dos campos estiver acometido. As lesões responsáveis pelas hemianopsias heterônimas situam-se no quiasma óptico. As lesões responsáveis pelas hemianopsias homônimas localizam-se nas vias retroquiasmáticas. Determina-se quadrantanopsia o defeito de campo visual que atinge um quadrante.
- Exame do fundo de olho: pode revelar atrofia de papila, edema de papila ou papilite, além de alterações retinianas pertinentes (p. ex., a presença de sinais de hipertensão arterial sistêmica no contexto clínico de acidente vascular encefálico). Exige o uso de oftalmoscópio.

(III) Nervos oculomotor (III nervo craniano), (IV) troclear (IV nervo craniano) e (VI) abducente (VI nervo craniano)

Os nervos motores oculares são examinados conjuntamente na avaliação da motricidade ocular intrínseca (respostas pupilares) e extrínseca (movimentação ocular).

O nervo oculomotor inerva os músculos oblíquo inferior, reto medial, reto superior, reto inferior e elevador da pálpebra. Inerva também, por meio de contingente parassimpático, o esfincter pupilar (responsável pela contração pupilar – miose). O nervo troclear inerva o músculo oblíquo superior. O nervo abducente inerva o músculo reto lateral. O Quadro 14 mostra as funções de cada músculo citado anteriormente.

As pupilas devem ser observadas quanto à forma, diâmetro, simetria e quanto à presença do reflexo fotomotor direto e consensual, e reflexo de acomodação.

Solicitando-se que o paciente olhe para a direita, para a esquerda, para cima e para baixo, observa-se se ocorre estrabismo, interroga-se sobre diplopia e pesquisam-se os movimentos voluntários sacádicos. Pedindo-lhe que olhe alternadamente para os dedos indicadores do examinador colocados a cerca de 30 cm dos olhos do paciente e com distância de 30 cm entre si, examina-se a ocorrência de dismetria e de oscilações ao final do movimento.

Deslocando o indicador à frente dos olhos do paciente, o examinador observa os movimentos de seguimento horizontais, verticais e de convergência.

O exame neuro-oftalmológico pode revelar alterações da córnea, como o anel de Kayser-Fleischer, que apresenta coloração acinzentada ou castanha, situa-se no contorno do limbo corneano, e é patognomônico da doença de Wilson.

(V) Nervo trigêmeo (V nervo craniano)

O nervo trigêmeo possui dois contingentes: sensitivo (maior) e motor (menor). A porção sensitiva é responsável pela sensibilidade da pele da face, da conjuntiva ocular, de parte da mucosa bucal, nasal e seios paranasais, dos dentes, dos dois terços anteriores da língua e da dura-máter. A porção motora inerva os músculos mastigatórios.

A sensibilidade da face é examinada do mesmo modo que nos membros ou tronco, como apresentado anteriormente. A sensibilidade profunda não é pesquisada rotineiramente. O reflexo corneopalpebral é importante em casos em que há dúvida de comprometimento sensitivo objetivo na face. Quando há lesão unilateral do trigêmeo, não há resposta ao se estimular a córnea do lado afetado, sem comprometimento do reflexo ao se estimular o outro lado. Na paralisia facial periférica unilateral, o olho do lado parético não se fecha qualquer que seja a córnea estimulada por deficiência do músculo orbicular dos olhos, enquanto as pálpebras do lado não paralisado ocluem o olho à estimulação de ambos os lados.

Os músculos da mastigação são avaliados solicitando-se que o paciente feche a boca com força. A palpação dos músculos masseter e temporal durante o fechamento da boca pode revelar assimetrias de massa muscular.

Inervação	Músculo	Função
Nervo oculomotor	Reto medial	Adução
Nervo oculomotor	Reto superior	Elevação e inciclodução
Nervo oculomotor	Reto inferior	Abaixamento e exciclodução
Nervo oculomotor	Oblíquo inferior	Elevação e exciclodução
Nervo troclear	Oblíquo superior	Abaixamento e inciclodução
Nervo abducente	Reto lateral	Abdução

Em lesões unilaterais, é possível observar que, quando o paciente morde com força abaixadores de língua colocados em ambos os lados, é muito mais fácil retirá-lo do lado parético do que do lado não afetado. Ao abrir a boca, há desvio da mandíbula para o lado da lesão porque, em condições normais, os músculos pterigoides externos de cada lado deslocam a mandíbula para a frente e para o lado oposto.

(VII) Nervo facial (VII nervo craniano)

O nervo facial é responsável pela motricidade da face e, portanto, pela mímica facial. Durante seu trajeto fora do tronco encefálico, agregam-se a ele algumas fibras que se situam entre os nervos facial e vestíbulo-coclear e que constituem o nervo intermédio de Wrisberg.

O nervo intermédio de Wrisberg é responsável pela sensibilidade gustativa dos dois terços anteriores da língua e pela inervação parassimpática da glândula lacrimal e das glândulas salivares sublingual e submandibular.

O exame é feito ao solicitar ao paciente que realize movimentos como franzir a testa, fechar os olhos com força contrarresistência do examinador, mostrar os dentes (como num sorriso forçado) e movimentar o nariz. Deve-se avaliar a simetria dos sulcos nasogenianos, que se apagam ou se atenuam no lado parético.

Na presença de paralisa facial periférica, que afeta toda a hemiface (quadrantes superior e inferior), há necessidade de pesquisar a sensibilidade gustativa dos dois terços anteriores da língua para verificar se o nervo intermédio também foi atingido. O comprometimento associado do nervo intermédio é compatível com lesão situada fora do tronco encefálico. Quando há paralisia facial central (p. ex., nos casos de acidente vascular cerebral), apenas o quadrante inferior da hemiface contralateral à lesão está comprometido.

Existem diversos sinais semiológicos de acometimento do nervo facial. O sinal de Bell, o mais conhecido deles, decorre de paralisia do músculo orbicular do olho e caracteriza-se pelo fechamento palpebral incompleto na tentativa forçada de fazê-lo, o que ocasiona desvio do globo ocular para cima e para fora.

(VIII) Nervo vestíbulo-coclear (VIII nervo)

A semiologia do nervo vestibular é realizada, em grande parte, durante o exame do equilíbrio, conforme descrito previamente.

Quando existe queixa de tontura, é necessário distinguir, por meio de interrogatório específico, a sua correta conotação. A sensação real de vertigem (de vertere, "girar") está relacionada com causa labiríntica (vestibular) o paciente relata sensação de que o ambiente ao seu redor gira ou, menos frequentemente, ele próprio gira em torno de seu eixo.

A presença de nistagmo é característica das disfunções vestibulares periféricas e é pesquisada durante a avaliação da motricidade ocular extrínseca, pedindo-se ao paciente que mantenha a cabeça estática e que desvie o olhar 30º para a direita, para a esquerda, para cima e para baixo. Desvios acima de 40º podem produzir nistagmo de pequena amplitude e alta frequência, sem valor patológico.

A queixa de vertigem que surge quando o paciente muda a posição da cabeça ou se deita em determinada posição é muito frequente. Em tais casos, a semiologia do equilíbrio e a pesquisa do nistagmo espontâneo usualmente nada revelam e é necessário pesquisar o nistagmo de posicionamento por meio da manobra de Dix-Hallpike (Figura 3). O paciente senta-se no leito e tem a sua cabeça rodada 45°. Com o auxílio do examinador, deita-se rapidamente, mas de modo que sua cabeça, sustentada pelo examinador, fique 30º abaixo do plano horizontal. Nos casos de vertigem paroxística de posicionamento benigna (VPPB), após alguns segundos nessa posição, há o aparecimento dos sintomas vertiginosos e de nistagmo característico, horizonto--rotatório, em crescendo e decrescendo, com duração de poucos segundos. Algumas vezes, a vertigem e o nistagmo ocorrem somente quando o paciente se levanta. A manobra deve ser realizada para os dois lados do leito.

A função auditiva (componente acústico ou coclear do nervo vestíbulo-coclear) é pesquisada interrogando-se o paciente sobre surdez ou sobre a ocorrência de zumbidos. Com um diapasão de 512 ou 256 Hz, compara-se a audição de ambos os ouvidos. A condução óssea também deve ser avaliada e comparada com a condução aérea. Coloca-se, inicialmente, o cabo do diapasão sobre a mastoide (ambos os lados devem ser testados); cessada a percepção vibratória (condução óssea) pelo paciente, o diapasão é colocado próximo ao pavilhão auditivo daquele mesmo lado. A condução aérea é superior à condução óssea em situações normais.

(IX) Nervo glossofaríngeo (IX nervo craniano) e nervo vago (X nervo craniano)

Os nervos glossofaríngeo e vago participam da inervação motora e sensitiva da faringe e são avaliados em conjunto.

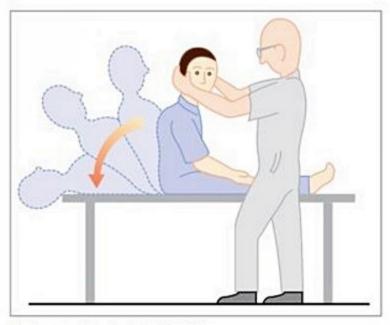


Figura 3. Manobra de Dix-Hallpike.
Fonte: adaptado de Korn et al.

Lesões desses nervos causam disfagia alta, pior para líquidos, cujo sintoma comum é o refluxo nasal de alimentos. A lesão do vago é acompanhada de disfonia por paralisia de corda vocal, enquanto a lesão do glossofaríngeo causa comprometimento da gustação do terço posterior da língua.

Observa-se a movimentação do palato ao pedir que o paciente abra a boca e diga "a" de forma sustentada. Observa-se se há simetria na elevação do palato e se a rafe mediana da faringe se eleva. Em lesões unilaterais, o palato do lado afetado não se eleva e a rafe da faringe é desviada para o lado normal, lembrando o movimento de uma cortina de teatro puxada lateralmente (sinal da cortina de Vernet).

Pesquisam-se também os reflexos palatino e faríngeo (ou nauseoso). O reflexo palatino consiste na elevação do palato mole e na retração simultânea da úvula quando se toca a úvula ou o palato com uma espátula. No reflexo faríngeo, existem elevação e constrição da faringe, retração da língua e sensação de náusea em resposta à excitação da parede posterior da faringe com uma espátula.

(XI) Nervo acessório (XI nervo craniano)

O nervo acessório é formado por dois contingentes de fibras: o nervo acessório bulbar e o nervo acessório espinhal. O nervo acessório bulbar inerva a laringe e a sua lesão está associada à alteração na fonação e na respiração. Já o nervo acessório espinhal inerva o músculo esternocleidomastóideo e a porção superior do músculo trapézio.

Pesquisa-se a força do esternocleidomastóideo solicitando-se ao paciente que vire a cabeça livremente e contrarresistência. A força e o trofismo de ambos os lados devem ser comparados. Cada músculo esternocleidomastóideo isoladamente flete a cabeça, inclina-a lateralmente para o mesmo lado e gira a face para o lado oposto.

O trapézio é examinado quando o paciente eleva os ombros sem oposição do examinador e, posteriormente, contra sua resistência. Na lesão do nervo acessório, o ombro do lado afetado fica caído e nota-se atrofia dos músculos envolvidos.

(XII) Nervo hipoglosso (XII nervo craniano)

O nervo hipoglosso é responsável exclusivamente pela inervação dos músculos intrínsecos e extrínsecos da língua.

O exame consiste na observação da língua dentro da boca, verificando se há desvios, atrofia ou fasciculações. Em seguida, solicita-se ao paciente que exteriorize a língua, movimento que depende dos músculos genioglossos bilalteralmente. Em condições normais, a contração simultânea de ambos os genioglossos exterioriza a língua para a frente, sem desvios. Na lesão unilateral do nervo hipoglosso, há atrofia e fasciculações da hemilíngua ipsilateral à lesão. Dentro da boca, a língua desvia-se para o lado; ao ser exteriorizada, no entanto, há desvio da ponta da língua para o lado afetado.

Propedêutica complementar em neurologia

A solicitação de exames subsidiários em neurologia é sempre antecedida de criteriosa anamnese e rigoroso exame clínico. O exame dependerá mais da hipótese clínica formulada.

Os exames subsidiários podem ser divididos em três grandes grupos: exames de imagem, exames neurofisiológicos e exames laboratoriais. Veremos, a seguir, cada um desses grupos de maneira sucinta. O leitor deverá consultar os respectivos capítulos neste livro.

Exames de imagem

O maior avanço ocorrido no campo diagnóstico da neurologia foi devido indubitavelmente ao auxílio fornecido pela neuroimagem. Os exames aqui incluídos são:

A. Tomografia computadorizada (TC): o princípio da TC é a aquisição de imagens digitalizadas por emissão de radiação ionizante. Pode ser dirigida ao estudo do parênquima encefálico ou dos vasos arteriais intracranianos (angiotomografia). A TC é um exame de rápida realização e está amplamente disponível nos serviços de saúde. É utilizada com grande sensibilidade diagnóstica em situações de emergência que envolvam traumatismo cranioencefálico e suspeitas de hemorragias intracranianas. Também é utilizada na tomada de condutas no acidente vascular encefálico. Além disso, pode ser solicitada para pacientes portadores de marca-passo ou próteses metálicas extracranianas. Por outro lado, as desvantagens são: a menor precisão anatômica na visualização das estruturas da fossa posterior e das meninges se comparada à ressonância magnética; o efeito radioativo; o potencial efeito alérgico ao contraste iodado.

B. Ressonância magnética (RM): o advento da RM provocou um grande salto qualitativo na avaliação anatômica do sistema nervoso central. A RM envolve, grosso modo, a geração de imagens a partir da orientação de átomos de hidrogênio (spins) provocada por intenso campo magnético. É um exame de alta precisão no estudo das estruturas encefálicas e de primeira escolha em caso de necessidade de avaliar a fossa posterior. Demanda mais tempo em sua realização (em torno de, pelo menos, 20 minutos) e ainda não está amplamente disponível nos serviços de saúde. Utiliza-se, quando indicado, contraste não iodado (gadolínio), cuja incidência de reações alérgicas é menor; não deve ser usado em pacientes com insuficiência renal por conta do risco de fibrose sistêmica nefrogênica. Pacientes claustrofóbicos podem ter dificuldade em permanecer dentro do aparelho e necessitar de anestesia. A RM tem alta sensibilidade para o diagnóstico de lesões vasculares de natureza isquêmica em fases precoces, o que pode ser acusado pela TC com atraso superior a 24 horas. Deve-se avaliar a sequência de RM por difusão, que demonstra evidente hipersinal no território sobre sofrimento isquêmico. A RM, em particular em alto campo (3 telas), também é ferramenta útil na pesquisa de síndromes epilépticas associadas a displasias corticais. É possível estudar os vasos arteriais cervicais e intracranianos, bem como os seios e veias cerebrais por RM (angio-RM), o que é útil na investigação dos mecanismos de acidentes vasculares e na suspeita de trombose venosa cerebral.

C.Ressonância magnética funcional (fRM): método ainda sem uso rotineiro na prática clínica, baseia-se
na detecção de atividade de áreas encefálicas durante a
realização de determinada tarefa pré-especificada (paradigma). As imagens são obtidas por aparelho de RM sem
necessidade de injeção de contraste. O princípio da fRM é
o acoplamento da ativação neuronal e o maior fluxo sanguíneo – princípio BOLD (blood-oxygen-level-dependent).
Experimentos que envolvem premissas da psicologia comportamental e evolutiva beneficiam-se muito da fRM. Do
ponto de vista prático, fora dos laboratórios, a fRM já
é utilizada, ainda que escassamente, na programação de
neurocirurgias de tumores e de epilepsia para melhor preservação de áreas eloquentes.

D.Tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT): baseia-se na premissa de maior ou menor perfusão sanguínea em áreas de maior ou menor demanda metabólica, respectivamente. É o exame da alçada no médico nuclear por envolver o uso de radioisótopo, que é injetado no paciente e que, por sua vez, emite radiação que será captada por uma câmara gama e transformada em imagens tomográficas específicas. E útil no diagnóstico diferencial das demências degenerativas, demonstrando padrão bastante sugestivo na doença de Alzheimer (hipoperfusão temporoparietal bilateral). Além disso, inúmeras áreas de hipoperfusão podem ser vistas na demência vascular por múltiplos infartos. É, também, um método que pode auxiliar no diagnóstico precoce da doença de Parkinson por demonstrar, in vivo, a degeneração do sistema de projeção dopaminérgica no mesencéfalo (SPECT com TRODAT). Não deverá ser solicitada em casos de gestação, particularmente no primeiro trimestre, em razão da radiação ionizante. Mulheres em aleitamento materno devem suspender a lactação por 48 após a realização do exame.

E. Tomografia por emissão de pósitrons (PET): é um exame que se baseia na determinação do metabolismo cerebral por meio da detecção de glicose marcada com flúor-18 (outros marcadores são possíveis, embora a glicose marcada com flúor-18 seja o mais amplamente utilizado), consumida pelo tecido cerebral. É mais sensível que o SPECT no auxílio diagnóstico das doenças encefálicas, embora ainda não esteja disponível na maior parte dos centros médicos. Pode ser solicitada para a confirmação diagnóstica das demências degenerativas (doença de Alzheimer) e doenças degenerativas que cursam com comprometimento cognitivo (p. ex., degeneração córtico-basal). Também é exame útil no estudo de algumas síndromes epilépticas, particularmente na infância.

Exames neurofisiológicos

Os exames neurofisiológicos terão a sua indicação a partir da suspeita de localização das alterações neurológicas. Os exames que fazem parte deste grupo são:

A. Eletroencefalograma: registra a atividade elétrica cerebral. É o exame mais importante na investigação diagnóstica dos pacientes com epilepsia. Também é útil no auxílio diagnóstico das doenças priônicas, encefalopatias metabólicas, encefalites e status epilepticus.

B. Eletroneuromiografia: é o exame complementar mais importante no auxílio diagnóstico das doenças que acometem o sistema nervoso periférico. Deverá ser solicitado na suspeita de afecções da ponta anterior da medula espinhal (esclerose lateral amiotrófica, amiotrofia espinhal progressiva, poliomielite e síndrome pós-pólio), nas poli e mononeuropatias, nas doenças da junção neuromuscular (miastenia gravis, botulismo, síndromes miastênicas), nas miopatias e distrofias musculares e nas afecções dos plexos braquial e lombossacral.

C. Potenciais evocados: são respostas elétricas do sistema nervoso à estimulação sensitiva ou motora. Os potenciais evocados mais pesquisados na prática neurológica são: visual (suspeita de lesões desmielinizantes do nervo óptico, em que há aumento na latência da onda P100); auditivo (avaliação da audição em crianças e disfunções centrais das vias auditivas); somatossensitivo (importante na determinação prognóstica após encefalopatia hipóxico-isquêmica e no estudo das doenças que afetam a medula espinhal).

Exames laboratoriais

Assim como nas demais especialidades médicas, a análise laboratorial reveste-se de importância muito grande, a depender da hipótese diagnóstica formulada. Por exemplo, na investigação das polineuropatias, além da eletroneuromiografia, deve ser solicitado glicemia de jejum, nível de vitamina B12 e imunoeletroforese de proteínas séricas. Entre os vários exames laboratoriais, reveste-se de maior importância em neurologia a análise do líquido cefalorraquidiano (liquor). Está indicado, na ausência de

hipertensão intracraniana por processo expansivo lato sensu, no diagnóstico e seguimento das seguintes afecções: infecciosas (meningites e encefalites), inflamatórias (p. ex., doenças desmielinizantes), neoplásicas e demenciais (p. ex., na doença de Alzheimer, encontram-se níveis diminuídos de proteína beta-amiloide e elevados de proteína tau).

Referências bibliográficas

- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology 2005-2009. Epilepsia. 2010;51(4):676-85.
- Bertolucci PHF, Brucki SMD, Campacci SR, Juliano Y. O mini-exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo). 1994;52:1-7.
- Comision on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and eletroencephalografic classification of epileptic seizures. Epilepsia. 1981;22:489-501.
- De Jong RN. The neurologic examination. New York: Harper; 1979.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12:189-98.
- Haddad MS, Mutarelli EG, Marchiori PE, Scaff M. Síncopes: a importância da avaliação neurológica. Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo). 1992;50(Supl. 2):100. (XV Congresso Brasileiro de Neurologia)
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3.ed. Cephalalgia. 2013;33(9):629-808.
- Jain KK. Drug-induced Neurological Disorders. Seattle: Hogrefe & Huber Publishers; 1996. p. 389.
- Korn GP, Dorigueto RS, Ganança MM, Caovilla HH. Manobra de Epley repetida em uma mesma sessão na vertigem posicional paroxistica benigna. Rev Bras Otorrinolaringol. 2007;73:533-9.
- Martin GJ, Arron MJ. Approach to the patient with syncope. In: Biller J. Practical Neurology. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 64-71.
- Mutarelli EG, Manual de exames complementares em neurologia. São Paulo: Sarvier; 2006.
- Mutarelli EG. Sincope. In: Anais do XXI Congresso Brasileiro de Neurologia: Cursos Pré-Congresso, São Paulo 1998;4(2):20/7-20/14.
- National Sleep Foundation. Doctor I can't sleep. A course on insomnia its diagnosis and treatment. National Sleep Foundation, Los Angeles. 1993.
- Nitrini R, Bacheschi LA. A neurologia que todo médico deve saber. São Paulo: Maltese; 1991.
- Parkes JD. Disorders of sleep. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in Clinical Practice. Principles of Diagnosis and Management.
 ed. Boston: Butterworth-Heinemann; V. 2, C. 73, p. 1655-82.
- Tolosa APM, Canelas HM. Propedéutica neurológica, 2. ed. São Paulo: Sarvier; 1971.

Antonio Cézar Ribeiro Galvão Ida Fortini

SUMÁRIO

Introdução e epidemiologia, 269

Classificação das cefaleias, 270

Avaliação dos pacientes com cefaleia, 270

Investigação diagnóstica, 271

Cefaleias primárias, 272

Fisiopatologia, 272

Enxaqueca (ou migrânea), 275

Cefaleia tipo tensão ou tensional ou cefaleia de contração

muscular, 277

Cefaleia crônica diária, 278

Cefaleia em salvas, cluster headache ou cefaleia de Horton, 278

Sindrome cluster-migraine, 279

Síndrome cluster-tic, 279

Enxaqueca cíclica ou em salvas, 279

Hemicrania paroxística crônica, 279

SUNCT (short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjuntival injection and tearing) ou cefaleia neuralgiforme unilateral de curta duração com hiperemia conjuntival e

lacrimejamento, 279

Hemicrania contínua, 279

Cefaleia hípnica, 280

Cefaleia primária em facadas ou pontadas (jabs and jolts syndrome ou cefaleia do "furador de gelo"), 280

Cefaleias primárias causadas por tosse, esforço físico

e associadas à atividade sexual, 280

Cefaleia em primária trovoada (thunderclap headache), 280

Cefaleia persistente e diária desde o início (CPDI), 280

Cefaleia do estimulo frio, 280

Cefaleia por compressão externa, 281

Cefaleia numular, 281

Cefaleias secundárias, 281

Cefaleia pós-traumática, 281

Cefaleias associadas a problemas vasculares, 281

Cefaleias associadas a anormalidades da pressão

intracraniana, 282

Cefaleias associadas a infecções, 283

Cefaleia cervicogênica, 283

Neuralgias cranianas, 283

Etiologia e fisiopatologia, 283

Quadro clínico, 284

Exames complementares, 284

Diagnóstico diferencial, 285 Tratamento farmacológico, 285 Tratamento cirúrgico, 285 Referências bibliográficas, 286

Introdução e epidemiologia

As dores de cabeça são afecções muito frequentes no ser humano e, talvez, a queixa mais comum na prática médica. Metanálises revelam que a maioria da população apresentou ou apresentará dor no segmento cefálico em algum período da vida; mais de 90% da população apresentou ou apresenta enxaqueca, cefaleia tipo tensão ou outras modalidades da cefaleia e estima-se que até 16% dos doentes que procuram um pronto-socorro geral o facam por conta da dor de cabeça. Mais de 75% das mulheres e 55% dos homens sentirá pelo menos um tipo de cefaleia intensa durante a vida. O importante para os médicos e a população em geral é compreender que, em mais de 90% dos casos, a cefaleia não significa um problema grave. Assim, a maioria é denominada primária (i.e., não é associada a lesões estruturais anatomicamente visíveis e causadas por mecanismos de disfunção neuroquímica e neurofisiológica do sistema nervoso). As mais comuns são a enxaqueca e a cefaleia tipo tensão, que são mais frequentes nos indivíduos. A enxaqueca ocorre em 15 a 30% dos indivíduos, e 9% deles mostram episódios frequentes de cefaleia. Já cefaleia tipo tensão aparece em 35 a 78% da população, e 3% apresentam episódios incapacitantes de dor.

As cefaleias primárias são mais comuns até a quinta década. A partir da quinta e sexta décadas de vida, a incidência de dor de cabeça reduz de uma forma geral, e começa a ocorrer predomínio das cefaleias secundárias, associadas a lesões patológicas, assim como das neuralgias e dores neuropáticas do segmento cefálico.

As cefaleias comprometem o desempenho do indivíduo e geram prejuízos pessoais, produzindo dano psicológico e custos econômicos consideráveis. Nos Estados Unidos, estima-se que ocorra mais de um milhão de dias de faltas escolares e 150 milhões de dias de ausência de trabalho ao ano em decorrência de dor de cabeça; a perda da produtividade anual estimada é superior a US\$ 17,2 bilhões. Cerca de 31% dos enxaquecosos sofrem prejuízos funcionais regulares e periódicos por conta das crises. As cefaleias representam, portanto, elevado ônus social resultante dos custos para o tratamento, do absenteísmo e dos impactos em relação ao sistema previdenciário.

Classificação das cefaleias

Pela Classificação Internacional de Cefaleias da International Headache Society, de 2013, as cefaleias e dores craniofaciais são catalogadas como primárias ou secundárias e subdivididas em 14 grupos. Os quatro primeiros grupos constituem as cefaleias primárias, que se caracterizam pela ausência de anormalidades identificáveis aos exames subsidiários habituais ou em outras estruturas do organismo. As cefaleias secundárias são decorrentes de lesões identificadas no segmento cefálico ou de afecções sistêmicas. A seguir, estão relacionados os grupos numerados e tipos principais de cefaleias:

- Cefaleias primárias:
- Enxaqueca ou migrânea.
- Cefaleia tipo tensão ou tensional.
- Cefaleia em salvas e outras cefaleias trigêmino-autonômicas (inclui a hemicrania paroxística, a hemicrania contínua e a short lasting unilateral headache with conjunctival injection and tearing [SUNCT]).
- Outras cefaleias primárias (cefaleia idiopática em facadas ou pontadas, cefaleia da tosse, cefaleia do esforço físico, cefaleia associada à atividade sexual, cefaleia hípnica, cefaleia em trovoada ou thunderclap headache, cefaleia por compressão extrínseca, cefaleia por estímulo frio, cefaleia numular e a nova cefaleia persistente diária).
 - 2. Cefaleias secundárias:
- Cefaleia atribuída a trauma craniano e/ou cervical (inclui as cefaleias pós-traumáticas).
- Cefaleia atribuída à doença vascular craniana ou cervical.
- Cefaleia atribuída à doença intracraniana não vascular (não inclui as infecções).
- Cefaleia atribuída ao uso de substância química/ drogas/medicamentos ou à sua supressão.
 - Cefaleia atribuída à infecção.
 - Cefaleia atribuída a transtornos da homeostase.
- Cefaleia ou dor craniofacial atribuída ao transtorno de ossos cranianos, pescoço (inclui a cefaleia cervicogênica), olhos, ouvidos, nariz, seios da face, dentes, boca, articulação temporomandibular e outras estruturas cranianas/cervicais.
 - Cefaleia atribuída a transtorno psiquiátrico.
 - 3. Neuralgias cranianas, dor facial primária e outras:
- Neuralgias cranianas, dor facial neuropática e dor facial central (inclui agora a cefaleia por compressão externa, cefaleia por estímulo frio, enxaqueca oftalmoplégica e dor facial atípica).
- Cefaleias, neuralgias e dores faciais não classificáveis ou não especificáveis.

Observação: não é mais incluída na classificação internacional de 2004 a hemiplegia alternante da infância; não se incluiu o termo cefaleia crônica diária; foi incluída a short-lasting unilateral neuralgiform headache with autonomic symptoms (SUNA [ataques neuralgiformes unilaterais com sinais autonômicos]) para definir casos similares ao SUNCT sem necessariamente lacrimejamento e/ou congestão ocular.

Avaliação dos pacientes com cefaleia

A história clínica constitui o dado mais importante para o diagnóstico das cefaleias. A história detalhada, dados pregressos de vida, antecedentes familiares e o interrogatório sobre os diversos aparelhos são elementos fundamentais para se estabelecer o diagnóstico. Devem ser especificamente analisadas as características da cefaleia, como: momento e circunstâncias da instalação, horário e velocidade de início, intensidade e caráter da dor, duração do ataque individual, localização e a irradiação da dor, frequência das crises, ocorrência de sintomas neurológicos e físicos gerais que precedem e/ou acompanham a dor, variações sazonais, progressão dos sintomas, frequência, fatores de desencadeamento e piora, tratamentos atuais e prévios, insatisfatórios ou efetivos, evidência sobre abuso de analgésicos, de ergóticos e de cafeína, história familiar de cefaleia, correlação da cefaleia com o sono, profissão, problemas emocionais e o impacto da cefaleia nas atividades de vida diária, prática, social e profissional.

A distinção entre as cefaleias primária e secundária deve ser evidenciada durante a anamnese pelos padrões clínicos. Existem quatro padrões básicos de cefaleia: aguda emergente, aguda recorrente, crônica progressiva e crônica não progressiva. Padrões como o agudo emergente e o crônico progressivo sugerem cefaleia secundária; o agudo recorrente e o crônico não progressivo indicam etiologia primária.

Sinais e fatores de alarme que indiquem a possibilidade de cefaleia secundária implicam a execução de exames subsidiários, e isso fundamental nas unidades de emergência. Entre esses sinais de alarme, incluem-se: a primeira ou pior cefaleia vivenciada pelo doente, cefaleia de início recente, cefaleia iniciada após os 50 anos, cefaleia associada a traumatismos cranianos, cefaleia com intensidade e frequência progressivas, cefaleia em doentes com câncer, síndrome de imunodeficiência adquirida e coagulopatias, cefaleia em doentes com alteração da consciência e/ou exame neurológico anormal, cefaleias de esforço, cefaleias associadas à febre e/ou doenças sistêmicas, cefaleias com evidência de rigidez de nuca e/ou outros sinais meníngeos, cefaleias em doentes com convulsões, mesmo antigas, sem exame prévio de neuroimagem etc.

O exame físico geral e o neurológico costumam ser normais nos doentes com cefaleias primárias, mas nas unidades de emergência devem ser realizados com maior atenção. De rotina devem ser observados os sinais vitais, febre, rigidez nucal e evidências de traumatismos, sinais neurológicos focais, especialmente as alterações da motricidade ocular, e acuidade visual. Deve ser realizada a palpação e a percussão do crânio e mandíbulas, região cervical, artérias cervicais e pericranianas, o exame da cavidade oral, dentes, ouvidos e dos seios da face. O exame do fundo de olho pode evidenciar sinais de aumento da pressão intracraniana, glaucoma, êmbolos, hemorragias retinianas e anormalidades características de hipertensão arterial, assim como de algumas doenças metabólicas e neoplasias sistêmicas. Bloqueios anestésicos do nervo grande occipital, supraorbitário, ramos recorrentes posteriores da segunda e terceira raízes cervicais, gânglio esfenopalatino, processo estiloide e ligamento estilomandibular podem ser de grande valor diagnóstico, mas os resultados devem ser cuidadosamente analisados e validados com critério.

As anormalidades no exame físico e os elementos históricos vão condicionar a necessidade ou não da requisição de exames subsidiários. Sinais neurológicos não associados a lesões estruturais podem ser evidenciados, algumas vezes, em doentes com enxaqueca com aura; a síndrome de Claude-Bernard-Horner ocorre frequentemente em doentes com cefaleia em salvas. Os exames complementares (radiografia simples, tomografia computadorizada [TC], ressonância magnética [RM], potencial evocado), as avaliações oftalmológicas, otorrinolaringológicas, odontológicas e bucomaxilofaciais devem ser solicitadas quando houver suspeita de lesões estruturais no segmento cefálico.

Alguns doentes assistidos em unidades de emergência podem apresentar cefaleias secundárias com fatores alarmantes evidentes, incluindo: hipertensão intracraniana, infecções do sistema nervoso central (SNC) (meningites, encefalites), hemorragia subaracnóidea, arterites cranianas (arterite temporal ou de células gigantes), alterações metabólicas (hipoglicemia, intoxicação por monóxido de carbono), feocromocitoma, pico hipertensivo agudo, hipertensão arterial maligna, glaucoma agudo, traumatismo craniano, isquemia ou hemorragia encefálica. Porém, na maioria das vezes, as cefaleias são nitidamente primárias e benignas, apesar de a dor ser significativa, como ocorre nos casos de enxaqueca, cefaleia em salvas, cefaleias coitais ou orgásticas etc. Alguns casos preenchem critérios para as cefaleias primárias, mas apresentam fatores alarmantes, e outros apresentam cefaleias que não preenchem os critérios de cefaleia primária, mas não exibem fatores alarmantes.

A cefaleia súbita geralmente é de origem vascular e pode, eventualmente, ser decorrente de anormalidades da circulação liquórica. Dor de cabeça instantânea e intensa com rigidez de nuca quase sempre é causada por hemorragia subaracnóidea; cefaleia com instalação mais lenta e com intensidade progressiva associada a sinais neurológicos focais de rápida instalação é geralmente causada por hemorragia intracerebral. Pequenos hematomas encefálicos podem ser ou não acompanhados de cefaleia discreta. Infartos isquêmicos secundários à oclusão de grandes vasos costumam causar cefaleia unilateral e dé-

ficits focais. A dissecção da artéria vertebral causa intensa dor occipital e nucal, geralmente no lado afetado. Cefaleia súbita decorrente de obstrução da circulação liquórica (cisto coloide do III ventrículo, cisticerco racemoso no III ou IV ventrículo) pode ser precipitada ou aliviada pela postura. A cefaleia decorrente de hemorragia (apoplexia) hipofisária acompanha-se de déficits visuais e oculomotores. As cefaleias benignas com início súbito incluem a cefaleia primária associada à atividade sexual, a cefaleia benigna do exercício e da tosse e a cefaleia primária "em trovoada" (thunderclap headache).

As cefaleias associadas ao esforço podem, em 15% dos casos, ser secundárias; alguns aneurismas sangram durante o ato sexual. A cefaleia primária em trovoada pode ser causada pela distensão aguda, sem sangramento de um aneurisma. As cefaleias de início subagudo e progressivo podem ser decorrentes de lesões expansivas (hematomas subdurais, tumores, abscessos encefálicos). Cefaleias de início lento ou com intensidade que aumente progressivamente podem decorrer de tumores intracranianos, hematomas subdurais, meningites crônicas ou de arterite de células gigantes (arterite temporal).

Investigação diagnóstica

Os exames hematológicos e bioquímicos de sangue geralmente não mostram alterações em casos de cefaleias benignas. Podem se mostrar alterados em casos de afecções inflamatórias, metabólicas ou infecciosas. A RM é mais sensível que a TC, sobretudo para avaliar os tecidos moles, porém a disponibilidade e o custo devem ser considerados na escolha do método. O exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) possibilita avaliar processos relacionados com alterações da pressão intracraniana, afecções hemorrágicas, infecciosas, inflamatórias e neoplásicas do SNC. O eletroencefalograma apresenta valor limitado na avaliação das cefaleias. Não há critérios absolutos sobre a necessidade da execução de exames de neuroimagem em doentes que apresentam cefaleias recorrentes tipo enxaqueca ou tipo tensão. A Academia Americana de Neurologia sugere que para pacientes adultos com cefaleias recorrentes que preenchem os critérios de cefaleia tipo tensional ou de enxaqueca da Sociedade Internacional de Cefaleias, cujo exame neurológico foi normal, a probabilidade é baixa de se evidenciar doença intracraniana significativa à TC ou à RM, mesmo na presença de fatores de alarme. Em 5% dos casos, as cefaleias em salvas são secundárias (cluster-like headaches), o que justifica a execução de exames de neuroimagem.

As radiografias simples do crânio podem demonstrar fraturas e aumento dos diâmetros da sela turca. As radiografias dos seios da face são indicadas quando houver suspeita de sinusopatia e as da coluna cervical, quando houver história de traumatismos.

A TC tem mais valor na demonstração de sangue no espaço subaracnóideo ou no parênquima encefálico. O contraste é desnecessário nos casos de traumatismo craniano e hemorragia encefálica. Nessas situações, pode re-

velar sangue nas fissuras e cisternas da base. A TC, na fase contrastada, só oferece subsídios adicionais em 1%. A TC contrastada quase sempre é suficiente para identificar tumores, malformações vasculares, abscessos, hematomas e coleções. Contudo, a TC pode não identificar coleções subdurais bilaterais isodensas e sangramentos pouco volumosos de aneurismas; a falha na identificação de hemorragias subaracnóideas ocorre em apenas 5% dos casos no dia do sangramento, mas se eleva para 25% no terceiro dia, 50% em uma semana, 70% em 2 semanas e em quase 100% dos casos após a terceira semana. Na unidade de emergência, a RM geralmente é executada em período ulterior ao atendimento. Nos casos de trombose de seios venosos e malformações da transição craniocervical a sensibilidade diagnóstica é superior à da TC.

O exame do LCR está indicado em casos de cefaleia de início súbito (após a execução da TC do crânio), cefaleia acompanhada de sinais de infecção, suspeita de sangramento ou processos inflamatórios, suspeita de pseudotumor cerebral ou hipotensão liquórica (deve ser realizada manometria), cefaleia associada a déficits de nervos cranianos, cefaleia em doente com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) na ausência de lesões com grande efeito de massa. A punção é contraindicada, com raras exceções, em casos de lesões expansivas. Em casos de hemorragias subaracnóideas, a retirada do LCR alivia a dor e pode evidenciar ressangramentos. A detecção de xantocromia com espectrofotometria é 100% sensível em sangramentos ocorridos em até 2 semanas precedentes, 70% sensível nas 3 semanas precedentes e 40% após 4 semanas. Isso significa que é bem mais sensível que a TC no diagnóstico tardio das hemorragias meníngeas.

Cefaleias primárias

As cefaleias primárias estão catalogadas nos grupos 1 a 4 da Classificação Internacional das Cefaleias da Sociedade Internacional de Cefaleia. Muitas dessas afecções são multifacetárias, e a dor apenas é uma de suas expressões, tal como ocorre com as enxaquecas.

Fisiopatologia

Diversos fatores constitucionais, genéticos, ambientais, sexo, idade e outras condições de saúde se correlacionam com a ocorrência de cefaleia.

Entre as teorias formuladas para explicar a enxaqueca, a primeira que se mostrou mais consistente foi a vascular de Graham e Wolff, em 1938. Segundo esses autores, a aura da enxaqueca seria causada por vasoconstrição, enquanto a cefaleia seria causada pela dilatação dos vasos cranianos.

Evidências de que essa hipótese não estava correta foram se acumulando. Elas mostram que tanto crises iniciadas espontaneamente quanto as provocadas não estão necessariamente associadas com vasodilatação e que a vasodilatação extracraniana evocada por alguns desencadeadores de enxaqueca não causa cefaleia. Em 1940, o neurofisiologista brasileiro Leão descreveu um fenômeno que foi denominado depressão alastrante cortical (DAC), que ocorria ao estimular o córtex cerebral de coelhos. Produzia-se uma onda elétrica de negatividade que se alastrava em um ritmo de 3 mm por minuto. Esse fenômeno parece ocorrer no córtex cerebral na fase de aura da enxaqueca.

Na aura visual da enxaqueca, a margem do distúrbio visual que se move é tremulante em um ritmo de 10 a 15 Hz, decrescendo na periferia para 3 a 4 Hz, indicativo de um distúrbio irritativo na frente de onda. A isso segue-se uma depressão da função neuronal, o que se traduz no escotoma. Auras sensitivas também marcham em ritmo similar, frequentemente com parestesias nas margens, que deixam uma dormência no rastro. O único distúrbio conhecido que poderia explicar essa excitação lenta e contígua que vai se espalhando e que é seguida por inibição é a DAC. Durante a DAC os neurônios e as células gliais se despolarizam dando origem a uma atividade elétrica intensa em espículas, por períodos de segundos. Segue--se imediatamente uma fase de silêncio elétrico com duração de alguns minutos. A DAC está associada com falência dramática da homeostase iônica cerebral, efluxo de aminoácidos excitatórios das células nervosas e aumento do metabolismo energético cerebral. Estudos recentes suportam que os íons K+ sejam os principais responsáveis pela propagação da DAC, mais facilmente desencadeada nos cérebros com deficiência de magnésio, que modula o influxo de cálcio ionizado por meio de canais regulados por receptores NMDA (de aminoácidos excitatórios).

O ritmo de progressão dos escotomas enxaquecosos e da depressão alastrante são iguais, o que sugere que esses fenômenos possam estar relacionados.

Foi observado que pacientes submetidos a implante de eletrodos no núcleo magno da rafe ou na substância periaquedutal mesencefálica (SPM) para o tratamento de dor crônica referiam cefaleia unilateral semelhante à enxaqueca com náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia, mesmo quando o paciente não era enxaquecoso. Essas observações indicam que pode existir uma estrutura anatômica no tronco cerebral ou no mesencéfalo, que pode estar envolvida na geração do ataque de enxaqueca e que, de alguma forma, ativa o que Moskowitz denominou sistema trigeminovascular.

Nos cérebros de pacientes enxaquecosos, ocorre acúmulo de ferro na SPM, sugerindo alguma disfunção dos sistemas supressores de dor. Em animais de experimentação, também se verificou que a SPM modula sinais aferentes nociceptivos trigeminovasculares e que essa modulação pode ser inibida pelo bloqueio dos canais de cálcio locais do tipo P/Q com agatoxina.

Na enxaqueca, a gênese da dor decorre da ativação de nociceptores sediados nos grandes vasos cerebrais, vasos gliais, grandes seios venosos e na dura-máter. Essas estruturas são inervadas por ramos nervosos oriundos do gânglio de Gasser (o denominado sistema trigeminovascular) e das raízes sensitivas cervicais, que contém subs-

tância P (SP) e peptídeo geneticamente relacionado à calcitonina (PGRC), liberados quando o gânglio trigeminal é estimulado. No processo de estimulação do sistema trigeminovascular, ocorre dilatação dos vasos cerebrais de grande calibre e um processo de inflamação neurogênica estéril que envolve a liberação de vários neuropeptídeos na parede vascular, principalmente a SP e o PGRC. Disso resulta degranulação de mastócitos, anormalidades venulares e agregação plaquetária. Essas alterações são responsáveis pelas modificações na atividade da serotonina e pelo aumento dos metabólitos na circulação. As fibras trigeminais perivasculares contêm receptores 5HT_{1D} e os vasos sanguíneos cerebrais e durais mostram receptores 5HT₁₈. A concentração de PGRC na veia jugular externa é elevada durante uma crise de enxaqueca. As concentrações de SP, neuropeptídeo Y e peptídeo vasoativo intestinal (PVI) na veia jugular são normais durante as crises de enxaqueca. Outras substâncias também se acumulam junto aos vasos, como íons K+, catecolaminas, histamina, serotonina e prostaglandinas, contribuindo para o processo inflamatório estéril e para a manutenção da dor. O processo inflamatório estéril parece sensibilizar as fibras nervosas, de forma tal que passam a responder a estímulos previamente inócuos, como as pulsações arteriais (sensibilização periférica). Entretanto, nas crises de enxaqueca não parece ocorrer vasodilatação significativa e, com base em imagens contrastadas, não foi possível evidenciar aumento da permeabilidade vascular.

Existem muitas evidências que sugerem que a serotonina possa ser particularmente importante em alguns aspectos da fisiopatologia da enxaqueca. A serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT) funciona predominantemente como um neurotransmissor inibitório no cérebro. Dependendo do tônus vascular, do diâmetro e do leito vascular considerado, a administração de 5-HT pode causar vasoconstrição ou vasodilatação. Em geral, a 5-HT contrai as grandes artérias de condução e anastomoses arteriovenosas, sobretudo pelo receptor 5-HT_{1b}, e dilata as arteríolas, pelo receptor 5-HT₇. Nos pacientes com enxaqueca sem aura, os níveis de serotonina plaquetária são normais entre as crises, mas sofrem rápida redução de cerca de 40% durante os ataques, e ocorre aumento da excreção do ácido 5-hidroxi-indol-acético, principal metabólito da serotonina. Os níveis plasmáticos de 5-HT são cerca de duas vezes mais altos do que durante os períodos intercríticos. Portanto, parece ocorrer uma liberação ictal de 5-HT plaquetária no início da crise, o que leva ao aumento dos níveis plasmáticos. Demonstra-se que os neurônios serotoninérgicos localizados na rafe do tronco encefálico mudam o padrão de disparo em resposta a estímulos estressantes, um comportamento compatível com a hipótese de que ataques de enxaqueca sejam deflagrados pelo aumento da liberação de 5-HT em resposta a estímulos emocionais. Ainda não está definido se a ativação trigeminovascular poderia ser causada por alteração no padrão de disparo dos neurônios da rafe. A depleção de serotonina deve ter papel importante na dor da enxaqueca; assim, por exemplo, a injeção endovenosa de

serotonina pode abortar a cefaleia espontânea ou induzida pela reserpina.

A vasodilatação induzida pela acetilcolina depende de um endotélio intacto, e o mediador dessa vasodilatação endotélio-dependente é o óxido nítrico (NO), gerado a partir do terminal guanidino-nitrogênio da l-arginina e oxigênio molecular. A família de enzimas que cataliza a formação de NO é conhecida como NO sintetase (NOS). O NO é algiogênico e exerce grande número de efeitos fisiológicos em todo o organismo, sobretudo vasodilatação endotélio-dependente e hiperalgesia, além de poder liberar PGRC de terminações nervosas perivasculares cerebrais. Vários fatores desencadeadores comuns de enxaqueca, como hormônios, álcool e chocolate, podem causar aumentos de NO, tanto diretamente como via liberação de neurotransmissores que estimulam a formação de NO. A formação de NO também pode ser estimulada pela DAC, pois o NO é produzido em resposta à ativação do receptor NMDA de aminoácidos excitatórios. A estimulação do receptor 5-HT_{2b/2c} também libera NO.

Em resumo, as crises de enxaqueca são geradas no cérebro, como sugerido pelos sintomas premonitórios (p. ex., aumento da emotividade, irritabilidade, sonolência, alterações do apetite, bocejamento e hipersensibilidade sensorial que, para muitos pacientes, são altamente preditivos do ataque). Esses sintomas ocorrem até 24 horas antes da cefaleia, e a natureza de alguns desencadeadores típicos de enxaqueca, como estresse, privação de sono, dormir demais, fome e estimulação sensorial prolongada. Estudos psicofísicos e neurofisiológicos forneceram evidências claras de que, no período intercrítico, os enxaquecosos mostram hipersensibilidade a estímulos sensoriais e de processamento da informação sensorial anormal, caracterizada por aumento das amplitudes e menor habituação dos potenciais evocados e potenciais evento-relacionadas.

Acredita-se geralmente que na enxaqueca a dor depende da ativação e da sensibilização das vias trigeminovasculares e que a DAC seja o correlato neurofisiológico da aura da enxaqueca. A DAC pode ser induzida em animais por estimulação local do córtex cerebral e consiste em uma onda de forte despolarização neuronal e glial que se propaga lentamente (2 a 6 mm/minutos); os mecanismos de iniciação e propagação da DAC permanecem obscuros.

Os mecanismos da disfunção cerebral primária que conduzem ao início de um ataque de enxaqueca, a suscetibilidade à DAC e a ativação da via trigeminovascular permanecem em grande parte desconhecidos.

Uma hipótese unificada para a patogênese da enxaqueca ainda não é possível. Pode-se dizer, no entanto, que a predisposição à enxaqueca é hereditária e que o cérebro enxaquecoso é qualitativa- e quantitativamente diferente do cérebro não enxaquecoso. Essas diferenças dão origem a um limiar de suscetibilidade governado por fatores que levam à hiperexcitabilidade neuronal, particularmente no córtex occipital. Esses fatores podem incluir déficit na fosforilação oxidativa mitocondrial, ganho na função de canais de cálcio, deficiência de magnésio intracelular ou a combinação destes. Na rara enxaqueca hemiplégica familiar, a mutação de um gene, envolvido na produção de um tipo específico cerebral de canal de cálcio P/Q, foi identificada em 50% das famílias. Isso pode indicar que a enxaqueca se deva à canalopatia relacionada aos canais de cálcio.

A excitabilidade neuronal pode ser responsável pelo fenômeno da ativação alastrante e da DAC, com subsequentes alterações do FSC regional. Em modelos animais, a depressão alastrante pode ativar regiões críticas do tronco encefálico, incluindo o núcleo trigeminal caudal (NTC). Essa estrutura crítica pode gerar inflamação neurogênica, via liberação antidrômica de neuropeptídeos do axônio terminal de fibras trigeminais nociceptivas, que inervam os vasos meníngeos. O NTC também recebe impulsos de aferentes vasculares trigeminais, que são ativados pela inflamação neurogênica estéril perivascular. Esse sistema de duas vias poderia ser responsabilizado pela cefaleia enxaquecosa, que é desencadeada tanto pelo sistema vascular (p. ex., por substâncias vasodilatadoras ou arteriografia), por mecanismos centrais de depressão alastrante cortical ou pela ativação de conexões hipotalâmicas e do tronco cerebral.

A cefaleia em salvas e as hemicranias paroxísticas, assim como a enxaqueca, devem a dor também à ativação do sistema trigeminovascular, mas de uma maneira mais intensa, tanto assim que a dor é muito mais forte. Também se observa aumento nos níveis de PGRC na veia jugular, maior que os observados na enxaqueca, além de níveis altos de PVI, causados pela ativação autonômica. Nessas cefaleias trigêmino-autonômicas, a ativação das vias parassimpáticas cranianas deve se fazer pelas conexões entre o núcleo espinal do trigêmeo e os núcleos salivatório e lacrimal no tronco cerebral e também deve funcionar como um mecanismo de barragem que retroalimenta a dor gerada no sistema trigeminovascular. Em relação à cefaleia em salvas que, na maioria das vezes, é episódica e que parece obedecer a um ritmo circadiano, parece existir um gerador no nível hipotalâmico, provavelmente no núcleo supraquiasmático.

Estudos com RM funcional acoplada ao PET-scan demonstraram ativação ipsolateral dessa região durante as crises. As alterações simpáticas que ocorrem na cefaleia em salvas (síndrome de Horner) são atribuídas ao sofrimento do plexo pericarotídeo comprimido no canal ósseo, o que se deve ao edema da parede da artéria carótida interna. A compreensão dos mecanismos das cefaleias indometacino-responsivas, como as hemicranias paroxísticas, ainda é muito limitada. Especula-se que a indometacina possa ter certos efeitos no sistema do NO que os outros anti-inflamatórios não hormonais não produzam.

A fisiopatologia da cefaleia tipo tensão (CTT) é menos compreendida que a da enxaqueca. Como qualquer indivíduo normal pode apresentar um episódio de CTT, sugere-se que a maioria da população tenha potencial para deflagrar a dor, desde que exposta a fatores desencadeantes. Alguns estudos verificaram predisposição genética na CTT crônica (CTTC), visto que os parentes próximos dos afetados têm um risco de desenvolvê-la duas a quatro vezes maior do que a população geral. Já foi referido antes que o mecanismo que gera a dor permanece obscuro. Durante muito tempo se considerou que a contração excessiva dos músculos pericranianos e do pescoço originava a dor e porque muitos dos afetados mostram inabilidade para relaxar outros músculos do corpo. Entretanto, diversos estudos eletromiográficos têm mostrado atividade muscular normal ou levemente aumentada. Um estudo de Hubbard e Berkoff reportou aumento significativo da atividade da EMG usando eletrodos de agulha, e não de superfície, em trigger points miofasciais de poucos milímetros de tamanho, quando comparados ao músculo adjacente. Isso foi significativamente mais intenso nos casos de CTTC e piorava com o estresse.

O achado mais proeminente na CTT é o aumento do dolorimento à palpação dos tecidos miofasciais pericranianos. O dolorimento aumenta com a elevação da frequência da cefaleia, os limiares são mais baixos na CTTC. Talvez isso possa ser explicado pela sensibilização de nociceptores miofasciais periféricos, sensibilização de neurônios do núcleo do trato espinal do trigêmeo, diminuição da atividade antinociceptiva de estruturas supraespinais e aumento da sensibilidade da percepção supraespinal da dor. A despeito do estudo citado, as anormalidades periféricas não parecem ser a causa primária do dolorimento miofascial à palpação. O grau de contração muscular é pequeno para explicar a dor e não se sabe como os desencadeantes periféricos, as disfunções oromandibulares e a manutenção de posturas não fisiológicas por longo tempo influenciam a dor. Para efeito de comparação, na doença de Parkinson, em que há contração muscular mantida, não costuma ocorrer dor.

Quanto aos mecanismos centrais, é evidente que existem componentes emocionais importantes. O estresse psicossocial, a ansiedade, a depressão e a tensão mental diárias são os fatores mais evidentes na precipitação da dor na CTT, mas o papel exato na geração, na exacerbação e na manutenção da cefaleia permanecem pouco claros. Possivelmente, a influência límbica provocaria ativação inadequada dos sistemas centrais supressores de dor. A sensibilidade central à dor parece ser normal nos pacientes com CTT episódica, porém, na CTTC, ao contrário, tem sido verificada hipersensibilidade a estímulos mecânicos, térmicos e elétricos, não só na região cefálica como em pontos extracefálicos não sintomáticos. Isso sugere que o SNC seja sensibilizado na CTTC e que a percepção alterada da dor tenha um papel importante na CTT, pelo menos na sua forma crônica.

A atuação deficiente dos sistemas supressores induziria à hipersensibilidade dos neurônios do núcleo espinal do trigêmeo, transformando estímulos normais, não nociceptivos, em dor e, secundariamente, induziria à hipersensibilidade dos nociceptores miofasciais. A CTTC resultaria, então, da interação entre a atividade nociceptiva endógena do tronco cerebral e o *input* periférico. A hipersensibilidade dos nociceptores periféricos poderia ser mais alta na CTTC e estaria associada à disfunção da musculatura pericraniana, enquanto na CTTC não associada à contratura pericraniana haveria aumento generalizado e contínuo da nocicepção.

Diversos estudos bioquímicos em pacientes com CTT têm se revelado normais, inconsistentes ou inconclusivos. Assim, já foram investigados os níveis de serotonina plaquetária, serotonina plasmática, magnésio, betaendorfina, metionina encefalina, neuropeptídeo Y, glutamato, aspartato, glicina, substância P, PVI, dopamina beta-hidroxilase e monoaminas plasmáticas, além de metabólitos urinários de monoaminas e de opioides endógenos no LCR sem grande conclusão prática. Os níveis de GABA plaquetário são mais altos em pacientes com CTTC do que em enxaquecosos e controles. Um estudo mostrou que dor na CTTC podia ser melhorada com inibidores da NOS e piorada por formadores de NO, sugerindo um papel dessa substância na sensibilização. Constituem destaques estudos com dosagem do PGRC no sangue da veia jugular, cujos níveis mostraram aumento nos casos de CTTC com dor pulsátil, como ocorre na enxaqueca e na cefaleia em salvas.

Um achado consistente na CTTC é a redução da duração do período de supressão exteroceptiva tardia (ES2) dos músculos temporais, que é a inibição da atividade voluntária dos músculos mandibulares vista à EMG induzida pela estimulação elétrica do nervo trigêmeo. Há dois sucessivos períodos silenciosos (ES1 e ES2). O ES1 é um reflexo monossináptico e está normal na CTT. Entretanto, o ES2 provavelmente seja um reflexo multissináptico mediado por interneurônios inibitórios do tronco cerebral, fortemente modulado por estruturas límbicas ausentes em 40% dos pacientes com CTTC, e com duração reduzida em 87% e que poderia ser considerado um marcador da disfunção central, indicativo da redução de atividade desses interneurônios. Porém, o valor diagnóstico ainda não está determinado, pois alguns estudos evidenciaram que também há redução do ES2 na enxaqueca sem aura, em distonias e na doença de Parkinson. Outros parâmetros neurofisiológicos têm se mostrado normais na CTTC, como a latência do reflexo de piscamento (blinking) e o contingente de variação negativa cortical.

Atualmente, se tem certeza de que a CTTE e a CTTC parecem ser doenças diferentes, não só pelos diferentes dados epidemiológicos, mas pelos diferentes escores de dolorimento pericraniano. Na CTTC, além de a dor de cabeça ser mais frequente, ela é mais intensa, com mais sintomas associados, provoca maior incapacidade e qualidade de vida pobre, ocasiona mais abuso de analgésicos e mostra alguma resposta ao uso de triptanos, o que pode sugerir alguma correlação com a enxaqueca.

Mathew chama a atenção para os casos de CTT em enxaquecosos, que ele considera outro subtipo clínico da doença, por ter algumas características diferentes. Frequentemente mais intensa, mostra mais foto/fonofobia e náuseas que em não enxaquecosos, pode ser desencadeada por ingestão de álcool, queijos, chocolate e pela atividade física. Costuma melhorar com triptanos e faz nítida parte da enxaqueca transformada (ou enxaqueca crônica diária).

Enxaqueca (ou migrânea)

A enxaqueca é uma cefaleia recorrente e paroxística, caracterizada por episódios críticos e intervalos de acalmia. Ocorre em 6 a 7% dos homens e em 18 a 20% das mulheres. A prevalência é maior na quarta década da vida. As crises de dor não tratadas ou tratadas sem melhora duram 4 a 72 horas e apresentam, pelo menos, duas das seguintes características: localização unilateral, caráter pulsátil, intensidade moderada ou intensa, suficiente para limitar ou impedir atividades, e agravamento durante as atividades físicas. Durante a crise, deve ocorrer pelo menos um dos seguintes sintomas: náuseas e ou vômitos, fotofobia e/ou fonofobia. A dor é unilateral em 62% dos casos, tem caráter pulsátil em 78%, intensidade moderada ou intensa em 99%. Ocorrem náuseas em 82% dos doentes, fotofobia em 83% e fonofobia em 86%. Há agravamento da dor durante atividades físicas em 96% dos casos. Sintomas premonitórios (hiperatividade, depressão, irritabilidade, bocejos, déficit de memória, desejo de certos alimentos, hiperosmia e sonolência) ocorrem em 10 a 15% dos casos, horas ou dias, precedendo as crises.

O mais comum dos tipos de enxaqueca é a sem aura (ou enxaqueca comum) em que dor não é precedida ou acompanhada de sinais ou sintomas neurológicos. Em cerca de 25% dos enxaquecosos, ocorrem sinais ou sintomas neurológicos focais (auras), que podem ser visuais (em 90% das vezes com escotomas, espectros de fortificação ou fotopsias, distorções das formas, hemianopsias), sensitivos gerais (parestesias, hipoestesias, hipersensibilidade ao toque), anormalidades da linguagem (disfasias) e/ou déficits motores unilaterais (paresias).

Após o período de aura instala-se a cefaleia com o padrão semelhante aos descritos previamente. Os sintomas e sinais aurais que indiquem a disfunção cortical ou do tronco encefálico podem ser simultâneos ou manifestar--se previamente e podem desenvolver-se gradualmente em mais de 4 minutos, devendo se reverter em até 60 minutos. Constituem as variantes da enxaqueca: enxaqueca retiniana (escotomas ou cegueira monocular com duração inferior a 1 hora), enxaqueca hemiplégica familiar e esporádica (hemiparesia reversível como aura), síndromes periódicas da infância precursoras da enxaqueca (vertigem paroxística benigna da infância com vertigem, vômitos, desequilíbrio e nistagmo; vômitos cíclicos da infância; enxaqueca abdominal) e enxaqueca basilar (aura com anormalidades do tronco encefálico e do córtex occipital bilateral, alterações visuais bilaterais, disartria, vertigem, zumbidos, hipoacusia, diplopia, ataxia, paresia ou parestesias bilaterais, comprometimento da consciência). As auras podem se manifestar na ausência da dor (equivalentes da enxaqueca). A aura sem cefaleia pode ocorrer em doentes que habitualmente apresentam enxaqueca com aura, ao envelhecerem, e mimetizar episódios isquêmicos transitórios.

A hemiplegia alternante da infância, doença com paroxismos de hemiplegias, crises tônicas, distonias, movimentos coreoatetoides, nistagmo e distúrbios autonômicos, que na classificação anterior era colocada como variante da enxaqueca, hoje é considerada uma doença neurodegenerativa. A outrora denominada enxaqueca oftalmoplégica na qual, juntamente com cefaleia enxaquecosa, ocorriam paresias de nervos oculomotores, na nova classificação é considerada uma neuropatia desmielinizante recorrente dos nervos oculomotores, pois se evidenciaram alterações neles à RM.

A aura pode ser prolongada e durar mais que 60 minutos e menos que 7 dias. Quando, após a crise de enxaqueca com aura, o déficit neurológico não regride em uma semana ou mais, pode se evidenciar lesão isquêmica nos exames de imagem, configurando o infarto enxaquecoso ou, quando não, a aura persistente sem infarto.

O estado de mal enxaquecoso ou (status migranosus) caracteriza-se por crise de dor que dura mais de 72 horas, ou pela ocorrência de mais de uma crise com período de acalmia, entre elas de menos de 4 horas.

Os fatores desencadeantes da enxaqueca são variados: estresse emocional, alimentos, medicamentos, substâncias inaladas, estímulos luminosos, problemas do sono, fadiga, jejum etc. Condições psiquiátricas como ansiedade, pânico, depressão e transtornos bipolares são comorbidades comuns das enxaquecas.

Tratamento da enxaqueca

O tratamento pode visar somente ao alívio da condição aguda ou também à profilaxia.

Tratamento da crise aguda

Atualmente, considera-se que o tratamento da dor na enxaqueca deva ser individualizado caso a caso. Crises fracas a moderadas podem ser abortadas com analgésicos comuns e anti-inflamatórios não hormonais (AINH) por via oral (VO) (dipirona 500 mg, paracetamol 500 mg, ácido acetilsalicílico 500 mg, diclofenaco 50 mg, naproxeno 500 mg etc.). Esses medicamentos por via parenteral podem ser reservado para crises mais fortes ou quando em vigência de vômitos (dipirona 500 mg por via endovenosa [EV], tenoxicam 20 a 40 mg EV ou por via intramuscular [IM], diclofenaco 75 mg IM, cetoprofeno 100 mg EV/IM, piroxicam 20 a 40 mg IM). Por conta do fato de muitas crises serem acompanhadas de náuseas e vômitos a via retal (VR) ou a via parenteral são muitas vezes necessárias. Medicamentos antieméticos por VO, IM ou EV (metoclopramida 10 mg, bromoprida, tiaprida) ou VO (domperidona 10 mg) podem possibilitar a via oral nessas eventualidades, além de melhorarem a gastroparesia que acompanha a enxaqueca. Combinações de analgésicos comuns, vasoconstritores (isometepteno) ou agonistas serotoninérgicos (ergotamina, di-hidroergotamina) e cafeína por via oral estão disponíveis e são eficazes em crises fracas e moderadas.

Os ergotamínicos em uso isolado (tartarato de ergotamina 1 a 2 mg por via sublingual [SL], VO, IM, VR) ou mesilato de di-hidroergotamina (0,5 a 1 mg EV, IM, intranasal [IN]) podem ser úteis em casos de persistência de dor discreta ou moderada, apesar do tratamento com os analgésicos e AINH. Cumpre ressaltar que a dose dos derivados de ergotamina não deve exceder 10 a 12 mg/semana pelo risco de abuso e cefaleia-rebote. Os agonistas serotoninérgicos específicos que atuam nos receptores 5HT_{1B} e 5HT_{1D}, representados pelos triptanos, podem ser utilizados de preferência nas crises fortes e refratárias aos AINH, mas também podem ser indicados em crises moderadas apesar do custo mais alto.

Os triptanos disponíveis são a sumatriptana (6 a 12 mg/dia por via subcutânea [SC] ou 50 a 200 mg/dia VO ou spray nasal 20 a 40 mg/dia), zolmitriptana (2,5 a 5 mg/dia VO, supralingual e spray nasal), naratriptana (2,5 a 5 mg/dia VO), rizatriptana (5 a 10 mg/dia VO e supralingual), eletriptana (40 a 80 mg/dia VO), almotriptana e frovatriptana. O custo limita o uso e alguns não estão à venda no Brasil. Os triptanos apresentam eficácia superior à ergotamina, talvez por conta da maior lipossolubilidade. Vertigens, tonturas, sensação de calor, fraqueza e aperto no peito, náuseas, vômitos e dispneia são os efeitos adversos. Constituem contraindicações: doenças coronarianas, insuficiência vascular periférica e hipertensão arterial grave.

Os agonistas de serotonina devem ser evitados em indivíduos que apresentam anormalidades cardiocirculatórias ou cerebrovasculares, vasculopatias periféricas, insuficiência renal ou hepática, hipertensão arterial grave, hipertireoidismo ou porfiria e durante a gestação. Os neurolépticos são úteis em crises refratárias e no status migrainosus, particularmente quando ocorrem vômitos intensos. Pode-se utilizar a clorpromazina (25 mg EV em 250 a 500 mL de soro fisiológico) ou o haloperidol (5 mg EV em soro fisiológico).

A associação de corticosteroides por via parenteral (dexametasona 4 a 8 mg EV/IM) pode ser benéfica em crises intensas e é geralmente obrigatória no estado de mal enxaquecoso. Os corticosteroides são muito úteis na desintoxicação do abuso de analgésicos na enxaqueca crônica diária (dexametasona ou prednisona VO). Contudo, a utilização de opioides no tratamento das crises de enxaqueca deve ser evitada, se possível, e reservada a situações muito especiais, quando outras medidas não forem eficazes ou houver contraindicação para os medicamentos convencionais; pode-se utilizar a meperidina (100 mg IM ou IV), tramadol (50 a 100 mg EV, IM, VO), cloridrato de morfina (10 mg EV ou VO), oxicodona (10-20 mg VO), codeína (30 a 60 mg VO) e o dextropropoxífeno associado ao ácido acetilsalicílico.

A lidocaína IN é uma opção em casos rebeldes. Quando a dor se mantém, pode ser necessária a associação de drogas como ergotamínicos IM/EV com antieméticos EV, AINH EV/IM, corticosteroides EV/IM, neuroléptico EV e derivados de morfina.

Em casos de persistência de aura migranosa por mais de 60 minutos, é recomendável a não utilização de agentes com ação vasoconstritora (ergotamínicos, triptanos). Alguns recomendam medicar a aura prolongada com verapamil (5 a 10 mg EV), nifedipino (10 mg SL), nitrato de amila ou isoproterenol (0,25%) e hidratação endovenosa.

A persistência de déficits neurológicos focais após uma crise de enxaqueca com aura sempre deve ser investigada com exames complementares para identificar infarto enxaquecoso; a conduta é idêntica à do acidente vascular encefálico isquêmico.

Tratamento profilático

A profilaxia deve ser baseada inicialmente na eliminação de fatores desencadeantes. Eventualmente, as crises puramente perimenstruais podem ser prevenidas com
estradiol por via transdérmica, VO ou implantes e AINH
ou naratriptana no período pré-menstrual; também se
utiliza a piridoxina, a bromocriptina, o tamoxifeno e o
danazol. Quando os episódios são frequentes ou incapacitantes, o que ocorre em aproximadamente 50 a 60% dos
casos, o tratamento medicamentoso profilático é recomendado. As drogas reconhecidamente mais eficazes na
profilaxia da enxaqueca são:

- Betabloqueadores: propranolol (40 a 120 mg/dia), metoprolol (50 a 200 mg/dia), atenolol (50 a 100 mg/dia), nadolol, timolol, pindolol.
- Antagonistas da serotonina (bloqueadores 5-HT2): metisergida (3 a 6 mg/dia), pizotifeno (1 a 2 mg/dia).
- Bloqueadores de canais de cálcio: flunarizina (5 a 10 mg/dia), verapamil (80 a 480 mg/dia).
- Antidepressivos tricíclicos: amitriptilina (12,5 a 100 mg/dia), nortriptilina, imipramina e outros.
- Antidepressivos IMAO (uso muito restrito atualmente).
- Antiepilépticos: topiramato (25 a 200 mg/dia), valproato de sódio/divalproato (500 a 1.500 mg/dia), gabapentina (300 a 1.600 mg/dia).
 - Neurolépticos: clorpromazina 5 a 50 mg/dia.

Muitas outras drogas podem ser utilizadas na profilaxia da enxaqueca, como os antidepressivos inibidores seletivos de recaptação da serotonina (fluoxetina, sertralina, citalopram), os inibidores duais de receptação de serotonina e noradrenalina (venlafaxina, duloxetina), magnésio, piridoxina, riboflavina (reduz a fosforilação mitocondrial), outros antiepilépticos (zonisamida, levetiracetam, lamotrigina, tiagabina), clonidina, lisinopril, a planta Tanacetum parthenium (feverfew), Petasites hybridus (butterbur), injeções de toxina botulínica e os anti- histamínicos (ciproeptadina, dimetotiazina). Algumas parecem ser realmente eficazes, outras são profiláticos fracos ou com eficácia duvidosa e outras requerem estudos mais adequados de eficácia terapêutica. Havendo melhora, o tratamento profilático deve ser suspenso de modo gradual após período de 6 meses a 1 ano. Tratamentos não farmacológicos como relaxamento, biofeedback, acupuntura e massoterapia podem ser úteis em muitos casos.

Cefaleia tipo tensão ou tensional ou cefaleia de contração muscular

As CTT constituem um grupo heterogêneo de cefaleias que se caracterizam pela ocorrência de dor bilateral não pulsátil, com intensidade discreta a moderada que não impedem atividades, não associadas a náuseas, vômitos, foto e/ou fonofobia, não agravadas durante a execução das atividades físicas e são associadas ou não a anormalidades da musculatura pericraniana. Pode correlacionar-se a anormalidades da coluna cervical e dos músculos mastigatórios.

Cerca de 80% da população apresenta ou já apresentou CTT. Em cerca de 60% dos casos ocorre um dia ou menos ao mês, em 3% mais que 15 dias ao mês e em 20 a 30% da população, uma vez ao ano. Acomete mais mulheres que homens e a frequência tende a se reduzir com o progredir da idade dos indivíduos. Número substancial de doentes apresenta sintomas atípicos como dor unilateral (10%), agravamento da dor durante as atividades rotineiras (28%), anorexia (18%), fotofobia (11%) ou náuseas (4%).

A CTT pode ser episódica (menos de 180 dias ao ano), contínua (até 15 dias ao mês, com duração de 30 minutos até 7 dias) ou crônica (mais de 180 dias ao ano ou mais de 15 dias ao mês). A CTT episódica é a forma mais comum, podendo ser subdividida em infrequente (ocorre menos que 12 dias/ano) e frequente (12 a 179 dias/ano), mais correlacionada a situações estressantes. A variante crônica (aparece por 180 dias/ano ou mais) apresenta pequena relação com fatores emocionais; o doente geralmente acorda com dor ou esta surge após o despertar.

Tratamento da CTT

O tratamento pode visar ao controle da cefaleia aguda ou à profilaxia. Na fase aguda, os AINH (ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno, cetarolaco, indometacina, dipirona) são os agentes de preferência. Os inibidores específicos da cicloxigenase-2 (celecoxibe, rofecoxibe, parecoxibe) parecem ser também eficazes. A eficácia da cafeína, sedativos e tranquilizantes é questionável. O efeito dos relaxantes musculares (baclofeno, diazepam, tizanidina, ciclobenzaprina, dantroleno) necessita ser mais bem fundamentado.

O tratamento profilático consiste no uso de antidepressivos (amitriptilina, nortriptilina, clomipramina, maprotilina, mianserina, venlafaxina). Essa medida alivia a cefaleia em 80% dos casos após o quarto mês de tratamento, ocasião em que pode ser tentada a retirada progressivamente. Técnicas de biofeedback com eletromiografia e relaxamento, intervenções cognitivo-comportamentais, programas de manejo do estresse, de medicina física, incluindo técnicas de adequação da postura e de ergonomia, massoterapia, estimulação elétrica transcutânea, aplicação de frio ou calor, alongamento, massoterapia e reabilitação da mastigação podem também proporcionar efeito satisfatório.

Cefaleia crônica diária

Cerca de 4% da população apresenta cefaleia crônica. Em geral, trata-se de enxaqueca crônica ou de CTTC inadequadamente tratadas ou tratadas com abuso de analgésicos e ergóticos. A cefaleia crônica diária (CCD) é definida como cefaleia ocorrendo 15 dias ou mais por mês durante 3 meses ou mais. Em aproximadamente 77% dos casos o tipo clínico de CCD é a enxaqueca transformada e em mais de 80% ocorre uso abusivo de analgésicos, ergotamínicos, triptanos ou cafeína.

Tratamento da cefaleia crônica diária

O primeiro passo é a desintoxicação da medicação usada de forma abusiva (evitar suspensão abrupta para bloquear efeito rebote), o que pode requerer hospitalização. AINH por VO, IM ou EV, corticosteroides (dexametasona 12 a 16 mg/dia EV, IM, VO ou prednisona 20 a 40 mg VO), sumatriptana (6 a 12 mg/dia SC ou 100 a 200 mg/dia VO), di-hidroergotamina (0,5 a 1 mg EV 8/8 horas), clorpromazina (12,5 a 25 mg EV 6/6 h/2 dias) e clonidina (0,1 mg em casos de dependência de opiáceos) são utilizados como resgate. Simultaneamente, deve ser instituída medicação profilática potente (antidepressivos e antiepilépticos) e suporte psicológico, pois é elevada a associação com comorbidades psiquiátricas (depressão, histeria, transtornos somatoformes e transtorno obsessivo-compulsivo).

Cefaleia em salvas, cluster headache ou cefaleia de Horton

A cefaleia em salvas (CS) ocorre em 0,04% a 0,1% da população e é responsável por 8 a 10% das cefaleias clinicamente significativas. Manifesta-se nos indivíduos com idades de 20 a 40 anos e predomina no sexo masculino (5 a 9 homens/1 mulher). Pode se associar ao tabagismo, traumatismo de crânio ou história familiar de cefaleia. Há casos familiares dessa entidade. A CS se caracteriza pela ocorrência de um ataque a cada 2 dias até oito ataques por dia, de dor unilateral muito intensa, localizada na região orbitária, supraorbitária e temporal, às vezes irradiada para a região maxilar, occipitonucal, pericarotídea e ombro; dura, quando não tratada, 15 a 180 minutos, ocorrendo em períodos com duração de 2 semanas a 3 meses, com intervalos de pelo menos 1 mês. A cefaleia deve ser associada a pelo menos um sinal neurovegetativo ipsolateral (congestão conjuntival, lacrimejamento, congestão nasal, rinorreia, sudorese frontal e/ou facial, miose, ptose palpebral, edema palpebral) ou então à sensação de inquietude ou agitação.

Raramente ocorre sialorreia, bradicardia, palidez, congestão facial ou dolorimento na artéria carótida. A dor excruciante torna os doentes inquietos e pode induzi-los ao suicídio. Embora seja unilateral, em 10 a 15% dos casos pode transferir-se para o outro lado durante as salvas seguintes; muito raramente é bilateral durante a mesma salva. Os ataques comumente ocorrem durante o sono e podem ser desencadeados pelo álcool, agentes vasodilatadores e hipóxia.

A CS pode ser episódica ou crônica. A forma episódica é a mais comum (80% dos casos) e é definida por períodos de crises que duram 7 dias a 1 ano, separados por períodos assintomáticos de 1 mês ou mais. Na maioria das vezes, os ataques obedecem a um ritmo circadiano, ocorrendo a cada 1 ou 2 anos, mantendo-se durante 2 a 3 meses, seguidos de remissão total; podem, entretanto, ocorrer surtos menores ocasionais. Na forma crônica (10 a 20% dos casos), não há remissão por pelo menos 1 ano ou a remissão é de menos que 30 dias no período de 1 ano. Em 50% dos casos, a forma crônica evolui da episódica. O exame físico demonstra pontos dolorosos e fenômenos neurovegetativos simpáticos e parassimpáticos na região craniana e facial.

A CS geralmente é primária, mas pode ser sintomática. Meningiomas parasselares, adenomas de hipófise, tumores do seio cavernoso e do clivo, aneurismas e angiomas encefálicos e fraturas craniofaciais podem causar sintomas similares, nesses casos, a é cefaleia atípica, não apresentando periodicidade e com dor basal entre as crises, e a resposta é insatisfatória ao tratamento abortivo clássico. Déficits sensitivos podem ser evidenciáveis no território do nervo trigêmeo. É, portanto, recomendável a realização de RM do crânio em todos os casos de cefaleia em salvas.

Tratamento da cefaleia em salvas

O tratamento da CS visa ao controle das crises agudas e à profilaxia. O tratamento das crises pode ser realizado com a inalação de O2 puro (5 a 10 L/minuto) com máscara, método que resulta em alívio da dor em 5 a 15 minutos em 60 a 70% dos casos. O tartarato de ergotamina (1 a 2 mg) por VO, SL ou VR é indicado em casos de dor prolongada; a di-hidroergotamina (0,5 a 1 mg por via IN) é eficaz em 50% das vezes. Em casos de persistência da sintomatologia, os triptanos são recomendáveis por VO ou SC; a sumatriptana (6 a 12 mg SC) alivia a dor em cerca de 15 minutos em até 96% dos casos sem causar tolerância. O zolmitriptana VO pode também ser eficaz. A instilação tópica IN de 1 mL de lidocaína a 4% com o doente em posição supina e com a cabeça virada 30º para trás e girada para o lado da dor ou o bloqueio anestésico por punção do gânglio esfenopalatino reduz a realimentação aferente do sistema trigeminovascular. O procedimento pode ser repetido mais uma vez após 15 minutos. A instilação IN de solução de capsaicina e corticosteroides (dexametasona 8 a 12 mg EV, metilprednisolona 1 g por via EV) são também eficazes.

O tratamento profilático consiste do uso de vários agentes. O verapamil (240 a 480 mg 2 x/dia) é eficaz, mas pode causar obstipação, fadiga e hipotensão arterial; o carbonato de lítio (níveis plasmáticos entre 0,7 e 1 mmol/L) é mais eficaz na forma crônica, e reduz com o

uso prolongado; a metisergida (3 a 4 mg/dia) é segura desde que seja interrompido a cada 5 ou 6 meses durante um mês, para evitar a instalação de fibrose retroperitonial; o tartarato de ergotamina é indicado especialmente em casos de crises noturnas; os corticosteroides em doses elevadas por 3 semanas são indicados na forma episódica; o pizotifeno, o valproato de sódio, a gabapentina e o topiramato são outras opções. Em alguns casos, a infiltração da região occipital com anestésicos locais e corticosteroides exerce efeito profilático.

Em casos de CS crônica rebelde (1% dos doentes), a estimulação do gânglio esfenopalatino, a ressecção, alcoolização ou crio ou termocoagulação do gânglio esfenopalatino e a rizotomia com balão, radiofrequência ou com glicerol do gânglio trigeminal é necessária. Outros métodos relatados são a neurotomia do intermédio, a radiocirurgia da zona de entrada da raiz do trigêmeo e o implante de neuroestimulador elétrico no hipotálamo.

Síndrome cluster-migraine

É um quadro raro que se caracteriza por ataques de cefaleia com sintomas mistos de enxaqueca e cefaleia em salvas.

Síndrome cluster-tic

É outro quadro incomum caracterizado por crises de cefaleia em salvas e neuralgia do trigêmeo. Os dois tipos de dor, inicialmente independentes, ulteriormente associam-se.

Enxaqueca cíclica ou em salvas

É um quadro de enxaqueca com crises se manifestando com padrão periódico seguido de longas remissões.

Hemicrania paroxística crônica

A hemicrania paroxística crônica (HPC) é um raro tipo de cefaleia que se caracteriza por crises de dor unilateral intensa na região orbitária, supraorbitária e/ou temporal, durando de 2 a 30 minutos (5 a 10 minutos em média); as crises têm frequência superior a 5 por dia (pode chegar a 15 a 20 vezes/dia) em mais da metade do tempo; associadamente ocorre pelo menos um sintoma neurovegetativo ipsolateral (congestão conjuntival, lacrimejamento, congestão nasal, rinorreia, edema palpebral, miose ou ptose palpebral). Para definição da HPC deve ocorrer completa remissão das crises com uso da indometacina (25 até 200 mg/dia VO ou 100 mg parenteral). A HPC pode ser desencadeada por estímulos mecânicos cervicais e por certas posições da cabeça. Precedendo a fase contínua pode ocorrer uma etapa "pré-crônica", descontínua.

Existe ainda a hemicrania paroxística episódica (HPE), com pouquíssimos casos descritos, em que há remissões periódicas de pelo menos 1 mês. A HPC e a HPE predominam no sexo feminino. Essas condições podem ser manifestação de outras afecções, razão pela qual devem ser investigadas com exames de imagem. O tratamento consiste na administração de indometacina na dose de inicial de 25 mg/dia até 200 mg/ dia e é critério diagnóstico; pode haver resposta parcial a outros AINH como o cetoprofeno e a ácido acetilsalicílico.

SUNCT (short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjuntival injection and tearing) ou cefaleia neuralgiforme unilateral de curta duração com hiperemia conjuntival e lacrimejamento

A SUNCT (antigamente chamada síndrome SUNCT) é definida por paroxismos ultracurtos de dor unilateral, em pontada ou pulsátil, normalmente intensa, localizada na região orbitária, supraorbitária e/ou temporal durando de 5 a 240 segundos (em geral, 15 a 120 segundos) e ocorrendo de três até 200 vezes por dia; o ritmo e periodicidade podem ser variáveis; associadamente deve ocorrer pelo menos um dos sintomas autonômicos ipsolaterais (congestão conjuntival e/ou lacrimejamento), mas também pode aparecer congestão nasal, rinorreia, ptose (edema palpebral).

Casos sem congestão nasal e lacrimejamento são descritos e denominados SUNA (short-lasting unilateral neuralgiform headache with autonomic symptoms). Sudorese frontal subclínica e ipsolateral, bradicardia e aumento da pressão arterial sistólica podem também ser observadas. Em alguns casos, há mecanismos de gatilho similares aos da neuralgia do trigêmeo ou mesmo superposição das patologias. Há várias descrições de casos com SUNCT em que se visualizaram processos patológicos na fossa posterior e na hipófise; isso exige investigação rotineira com RM.

Tratamento

A SUNCT frequentemente é rebelde ao tratamento, que inclui carbamazepina (CBZ), indometacina, lítio, amitriptilina, verapamil, valproato e prednisona. Alguns casos melhoraram com a lamotrigina e gabapentina; casos intratáveis com medicamentos podem requerer rizotomia do trigêmeo por radiofrequência ou compressão do gânglio de Gasser com microbalão.

Hemicrania contínua

Caracteriza-se por cefaleia diária, contínua, sempre unilateral, sem mudança de lado, intensidade moderada com exacerbações para dor intensa e sem períodos de remissão; alguns poucos casos podem mostrar remissões. A dor pode ser flutuante e não apresenta fatores precipitantes. Quando há exacerbação da dor, podem ocorrer fenômenos autonômicos discretos ipsolaterais. Deve-se excluir cefaleia secundária por meio de exames de imagem. Em relação ao tratamento, é também uma cefaleia indometacino-responsiva, podendo exigir doses de até 200

mg/dia para melhora; há descrição de resposta ao rofecoxibe e à betaciclodextrina.

Cefaleia hípnica

Caracteriza-se por cefaleia que ocorrem durante o sono e que causam o despertar do paciente. Ocorre 10 ou mais dias por mês e tem duração de 15 minutos até 4 horas; manifesta-se quase sempre em indivíduos com mais de 50 anos de idade. A dor é, em geral, fraca a moderada (dor forte é relatada por 20% dos pacientes), bilateral (em dois terços dos casos), generalizada e não associada a sintomas neurovegetativos. O tratamento é com carbonato de lítio (300 a 900 mg/dia) e também responde à cafeína. Também chamada cefaleia do despertador.

Cefaleia primária em facadas ou pontadas (jabs and jolts syndrome ou cefaleia do "furador de gelo")

Ocorre em 8% da população e caracteriza-se pela dor em pontada, durando até alguns segundos (em 80% dura 3 segundos ou menos), isolada ou em série, com frequência irregular e restrita geralmente ao território da primeira divisão do nervo trigêmeo (órbita, região temporal, parietal) de ambos lados; não há sintomas associados; pode ocorrer de uma a várias vezes ao dia e ter longas remissões. Muitos doentes que a apresentam são enxaquecosos e poucos relatam fatores precipitantes. Quanto ao tratamento, há melhora parcial com indometacina, propranolol e outros AINH.

Cefaleias primárias causadas por tosse, esforço físico e associadas à atividade sexual

São devidas à elevação súbita da pressão intracraniana e/ou à redução do retorno venoso do encéfalo. Decorrem do aumento da pressão venosa central; são, às vezes, associadas a lesões na fossa posterior (tumores, malformação de Arnold-Chiari). Exames de neuroimagem, portanto, são recomendados nesses casos.

Incluem a cefaleia primária da tosse, a do exercício (ou esforço físico) e a cefaleia associada à atividade sexual. A cefaleia benigna da tosse ocorre em 1% da população, é bilateral, tem instalação aguda e é precipitada pela tosse, contração da musculatura abdominal, manobra de Valsalva, espirros, ato de evacuação, de curvar o tronco ou se abaixar. Geralmente dura menos de 1 minuto (pode durar de 1 segundo a 30 minutos). Pode ser aliviada após punção lombar e ser prevenida com indometacina. A cefaleia induzida pela tosse pode ser sintomática em cerca de 40% dos casos, e a maioria dos pacientes apresenta malformação de Arnold-Chiari tipo I (também tumores da fossa posterior, aneurismas e patologia carotídea e vertebrobasilar); isso exige sempre RM e/ou angiografia.

A cefaleia primária do exercício (ou do esforço físico) ocorre após exercícios físicos intensos. É bilateral e pulsátil, dura de 5 minutos a 48 horas e pode apresentar características enxaquecosas. É menos frequente quando são evitados exercícios intensos em temperaturas elevadas ou em locais de maior altitude. É aliviada com punções lombares, indometacina, ergolínicos, metisergida e propranolol. Exige-se exclusão de patologias secundárias com exames de imagem e, no primeiro episódio, afastar hemorragia subaracnóidea (HSA) e dissecção arterial.

As cefaleias associadas à atividade sexual ou cefaleias coitais ocorrem em 1% da população e são desencadeadas pela excitação sexual e pelo orgasmo. São mais comuns em homens e podem ocorrer regular ou aleatoriamente. Em geral, são bilaterais desde a instalação e podem ser abolidas ou aliviadas com a interrupção da atividade sexual antes do orgasmo. Pode ser explosiva (70% dos casos). Manifesta-se subitamente pouco antes do orgasmo como cefaleia intensa, localizada na região frontal e/ou occipital/cervical, durando várias horas, podendo ser acompanhada de palpitações; no primeiro episódio é conveniente se excluir HSA. Pode ser em peso (25% dos casos) e menos intensa, que geralmente se localiza na região occipital e é de instalação em "crescendo", acentuando-se durante o orgasmo. Em relação ao tratamento, a forma explosiva pode ser prevenida com propranolol e indometacina. Alguns doentes relatam que a dor pode ser evitada se o pescoço permanecer em nível inferior ao do tronco durante o coito.

Cefaleia em primária trovoada (thunderclap headache)

Trata-se de cefaleia muito intensa com início abrupto que simula a ruptura de um aneurisma cerebral; a intensidade máxima é atingida em menos de 1 minuto e dura de 1 hora a 10 dias; não recorre ao longo das semanas e meses subsequentes. É absolutamente necessária a execução de TC, RM, exame do LCR e angiografia cerebral para excluir patologia secundária, principalmente aneurismas com expansão aguda sem ruptura.

Cefaleia persistente e diária desde o início (CPDI)

Trata-se de uma cefaleia diária e sem remissão desde o início, instalando-se em no máximo 24 horas. A dor é tipicamente bilateral, pode ter características enxaquecosas ou de CTT de intensidade fraca a moderada. Em razão do início agudo, devem ser excluídos processos secundários.

Esse tipo de cefaleia descrita pela primeira vez por Mathew tem fisiopatologia obscura e alguns casos são correlacionados à infecção pelo vírus de Epstein-Barr; em um terço dos casos uma síndrome viral é observada precedendo o quadro. Deve ser avaliada com atenção, de forma a não ser confundida com a CTTC.

Cefaleia do estímulo frio

Cefaleia desencadeada por um estímulo frio aplicado externamente na cabeça, ou que seja ingerido ou inalado. A dor é generalizada e se resolve dentro de 30 minutos da remoção do estímulo frio.

Cefaleia por compressão externa

A cefaleia resulta de tração ou compressão sustentada dos tecidos moles pericranianos sem dano ao couro cabeludo. A dor tem duração muito variável, mas se resolve em 1 hora da retirada do estímulo.

Cefaleia numular

Dor de duração altamente variável, mas frequentemente crônica, em área pequena e bem circunscrita do couro cabeludo, na ausência de uma lesão estrutural. Os limites da área são muito bem definidos, o formato é redondo ou elíptico e a área de dor tem 1 a 6 cm de diâmetro.

Cefaleias secundárias

Por conta da total impossibilidade de discutir todos os tipos de cefaleias secundárias neste capítulo, serão destacadas apenas as patologias mais importantes na prática clínica neurológica.

Cefaleia pós-traumática

Dor de cabeça é um sintoma que pode aparecer após um trauma na cabeça ou no pescoço. Considera-se como cefaleia pós-traumática dores de cabeça que mostrem estreita relação com o evento traumático. Frequentemente a dor de cabeça crônica resultante de um trauma é acompanhada de outros sintomas, como vertigem, dificuldade de concentração, irritabilidade, alteração de personalidade e insônia. Essa constelação de sintomas é conhecida como síndrome pós-traumática. Uma variedade de padrões de dor pode se seguir a um trauma de crânio, simulando cefaleias primárias, geralmente a cefaleia tensional em mais de 80% dos pacientes. A intensidade do traumatismo não guarda relação com a ocorrência ou a intensidade da cefaleia pós-traumática, que parece ocorrer mais frequentemente em traumatismos discretos do que em traumatismos intensos. A cefaleia pós-traumática aguda é bastante frequente, e deve aparecer até 7 dias após a ocorrência do trauma, desaparecendo após 3 meses. A cefaleia pós-traumática crônica é definida como aparecendo após 7 dias do trauma e persistindo por mais de 3 meses; ocorre em 15 a 40% das pessoas que sofrem traumatismos cranianos, parecendo ser mais comum em indivíduos que pleiteiam compensações. Uma variante das cefaleias pós-traumáticas é a cefaleia ou dor cervical após lesão em chicotada do pescoço (whiplash). As cefaleias pós-craniotomia também são agora incluídas nesse grupo.

A cefaleia pós-traumática aguda geralmente é moderada a intensa, latejante, associada a náuseas, vômitos, foto/fonobia, déficit de memória, irritabilidade, sonolência ou vertigens. Frequentemente, exacerba-se durante as atividades físicas e apresenta algumas características similares às da enxaqueca. A forma crônica adquire caráter semelhante ao da cefaleia tipo tensão, mas é agravada pelo esforço físico e pela atividade mental. Comumente a dor sedia-se na área em que o doente imagina ter ocorrido o traumatismo.

O tratamento na fase aguda consiste em repouso e analgésicos comuns ou AINH. Quando a cefaleia apresenta padrão sugestivo de enxaqueca, os antienxaquecosos são úteis. Em muitos doentes crônicos, os antidepressivos tricíclicos ou inibidores da recaptação da serotonina são eficazes. Procedimentos psicocomportamentais, como biofeedback, podem proporcionar alívio prolongado em muitos pacientes. A orientação psicossocial com o objetivo de induzir o doente a recuperar progressivamente a condição profissional e social prévia é recomendada. São prognósticos desfavoráveis: idade superior a 40 anos, sexo feminino, baixo nível intelectual ou educacional, baixo padrão socioeconômico, traumatismos cranianos prévios e uso crônico de álcool.

Cefaleias associadas a problemas vasculares

Manifestam-se em doentes que apresentam sinais e sintomas de anormalidades vasculares ou em que os exames revelam afecções vasculares ou em que haja relação temporal entre a instalação da cefaleia e o episódio vascular encefálico.

Cefaleias ocorrem em 15 a 65% dos doentes que sofrem episódios isquêmicos transitórios e infartos cerebrais. Parecem ser mais frequentes em casos de isquemia no território vertebrobasilar. Admite-se que a cefaleia preceda a ocorrência dos episódios isquêmicos em 10% das vezes. A cefaleia é menos comum em casos de infartos lacunares.

Ocorre cefaleia em 36 a 66% dos casos de hematomas intracranianos espontâneos. A frequência e a intensidade dependem da localização, velocidade da evolução e volume da hemorragia. Cefaleia súbita sugere hematoma subdural e/ou epidural agudo. Doentes com hematoma subdural podem apresentar cefaleia episódica que flutua durante o dia e dura alguns minutos. A cefaleia é frontal em casos de hematomas supratentoriais e occipital quando o hematoma localiza-se na fossa posterior. A cefaleia occipital é muitas vezes acompanhada de rigidez de nuca, indicando hipertensão na fossa posterior ou mesmo herniação das amídalas cerebelares.

A hemorragia subaracnóidea apresenta-se como cefaleia difusa, geralmente na região posterior do crânio e irradiada para a região cervical, de instalação aguda e incapacitante. O tempo que decorre entre a ruptura do vaso e a ocorrência de cefaleia é inferior a 60 minutos em casos de hemorragia por aneurisma e menos de 12 horas em casos de ruptura de malformações arteriovenosas. Quase sempre há comprometimento da consciência, vômitos, rigidez de nuca e, às vezes, hemorragia sub-hialoide. O diagnóstico é realizado com a TC (pode ser normal em 10% das vezes) ou com o exame do LCR. Cerca de um quarto dos doentes com aneurismas apresenta manifestações que precedem a ruptura. A mais comum é a cefaleia-sentinela, que traduz a ocorrência de hemorragia de pequena monta decorrente da permeação da parede dos aneurismas. Cerca de 10% dos pacientes não relatam cefaleia inicial e 8% sentem dor de cabeça leve com aumento gradual. A cefaleia em trovoada (thunderclap headache) pode ser primária ou secundária, causada por dilatação aguda de um aneurisma sem ruptura; sempre deve ser investigada com angiografia ou angiorressonância.

As malformações arteriovenosas (MFAV) são responsáveis por 6% das hemorragias meníngeas, frequentemente associadas a convulsões ou déficits neurológicos. Doentes com MFAV não sangrante podem apresentar cefaleia crônica. São sugestivas da ocorrência crises que mimetizam enxaqueca sem aura e com auras atípicas.

A arterite de células gigantes (arterite temporal) é uma doença autoimune que se caracteriza pela ocorrência de cefaleia com dolorimento e edema nas artérias do couro cabeludo, particularmente a artéria temporal. Há aumento da velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa (PCR) elevada e anormalidades histopatológicas típicas de arterite à biópsia da artéria temporal. Ocorre na faixa etária após os 50 anos e predomina no sexo feminino. A cefaleia é de localização temporal, geralmente em peso e com intensidade variada. Pode haver rigidez articular matinal, claudicação da musculatura mastigatória e alterações visuais devidas à isquemia retiniana e do nervo óptico. Em 35% dos casos associa-se à polimialgia reumática com dores articulares, mialgias na musculatura peitoral ou cintura pélvica, apatia, febre moderada e indisposição. Há comprometimento visual por neurite óptica isquêmica em 6 a 60% dos casos. Esse evento implica a necessidade de intervenção imediata, pois a cegueira pode ser irreversível. Também podem ocorrer infartos cerebrais por conta do comprometimento das artérias cerebrais. A VHS pode ser normal em 10 a 36% dos casos; VHS maior que 80 mm é fortemente sugestiva do diagnóstico. Além dos exames de VHS e PCR, a biópsia da artéria temporal confirma o diagnóstico, mas, se não feita nas regiões comprometidas, pode ser normal.

O tratamento é com corticosteroides (prednisona 40 a 90 mg/dia), o que alivia a dor em 48 horas. Os corticosteroides devem ser prescritos mesmo antes do resultado do exame anatomopatológico, quando existirem evidências de comprometimento neurológico ou visual. Gradualmente, a dose deve ser reduzida em semanas ou meses; a velocidade de hemossedimentação é a orientação para o controle do tratamento. Doses inferiores a 20 mg/dia podem associar-se à recorrência dos sintomas. Para pacientes que não tolerem corticosteroides, podem ser prescritos outros imunossupressores (azatioprina, ciclofosfamida etc.).

Outras vasculites sistêmicas com comprometimento cerebral podem provocar cefaleias. Na angeíte primária do SNC, a dor de cabeça é referida em 75% dos casos.

Dissecções da artéria carótida ou vertebral podem causar cefaleia ipsolateral, dor cervical e sintomas neurológicos. Outras afecções da artéria carótida ou da região cervical podem produzir sintomas sugestivos de carotidínia (i.e., dolorimento e edema à palpação da artéria carótida).

Cefaleia, frequentemente difusa e subaguda com intensidade variada, costuma ser a primeira manifestação de trombose venosa encefálica. Geralmente aparecem alterações neurológicas focais, convulsões e aumento da pressão intracraniana. A TC de crânio (mostrando o sinal do delta), a RM e a angiografia encefálica confirmam o diagnóstico.

A hipertensão arterial crônica discreta ou moderada não causa cefaleia. Elevações abruptas e intensas da pressão decorrentes de agentes exógenos, feocromocitoma, hipertensão maligna, encefalopatia hipertensiva, pré-eclâmpsia ou eclâmpsia costumeiramente se acompanham de dor de cabeça.

Cefaleias associadas a anormalidades da pressão intracraniana

Na hipertensão intracraniana (HIC) benigna (pseudotumor cerebral), aparece dor com características de cefaleia tipo tensão (i.e., é generalizada, não pulsátil e de pequena ou moderada intensidade). A HIC benigna predomina em mulheres jovens e obesas e associa-se a náuseas, vômitos; pode causar diplopia, comprometimento da função visual e edema de papila na ausência de anormalidades neurológicas. A pressão do LCR é superior a 20 cm de água e a TC pode revelar ventrículos colabados. Como etiologia incluem-se a trombose venosa encefálica, alterações menstruais, disfunção suprarrenal, corticoterapia, hipoparatireoidismo, intoxicação por vitamina A, uso de tetraciclina e do ácido nalidíxico, exposição a inseticidas etc. Frequentemente, entretanto, a etiologia não é esclarecida. Ainda existe a HIC idiopática sem papiledema, uma entidade que só é diagnosticada pela medida de pressão do LCR, e pode ser responsável por casos de cefaleia crônica diária intratável supostamente de causa primária.

A hidrocefalia de pressão elevada pode causar cefaleia e alterações visuais quando se instala rapidamente (obstrução de sistemas de derivações ou obstrução das vias de drenagens do LCR). Quando a velocidade de instalação é lenta, a cefaleia pode não ocorrer.

Nos tumores intracranianos, a cefaleia ocorre como primeira manifestação em 35 a 50% dos doentes e desenvolve-se durante o curso da doença em mais de 60% dos casos. A cefaleia ao tempo do diagnóstico do tumor é de 30 a 70%. A dor de cabeça é generalizada, geralmente intermitente e em peso profundo ou dolorimento; é mais intensa no início da manhã e melhora após o levantar; poucos pacientes referem cefaleias leves que melhoram com analgésicos. Localiza-se na região do tumor em cerca de um terço dos doentes. Em casos de tumores supratentoriais, a dor costuma ser no vértex ou na região frontal e, em casos de tumores localizados na fossa posterior é occipital e associa-se à hipertonia da musculatura cervical.

A cefaleia acentua-se com a tosse ou com movimentos súbitos da cabeça e tende a lateralizar para o lado em que o tumor está presente. Na infância, são comuns os vômitos. Na maioria dos pacientes, há anormalidades ao exame neurológico, mas o papiledema está presente em apenas 40% dos casos. A cefaleia devida a tumores encefálicos pode ser similar à da enxaqueca ou a cefaleia tipo tensão. Assim, é recomendável a realização de exames de imagem em doentes com cefaleia de início recente, quando a cefaleia modifica-se no caráter, quando é localizada, noturna ou matinal, ou quando se associa a vômitos em doentes que não apresentem enxaqueca.

A hipotensão intracraniana provoca cefaleia frontal, occipital ou difusa, intensa, em peso ou latejante, que se agrava quando o doente mantém-se em posição ortostática, e é aliviada com o decúbito, mas não com analgésicos. Costuma ser acompanhada de anorexia, náuseas, vômitos, rigidez de nuca, bradicardia, vertigens e zumbidos. Pode ser piorada pela movimentação súbita da cabeça e à compressão jugular. A pressão do LCR oscila entre 0 e 30 mm de água. Essa condição pode ser decorrente de punção lombar por procedimentos anestésicos ou de coleta de LCR, fistula liquórica pós-traumática ou pós-cirúrgica, desidratação, coma diabético, hiperpneia e/ou uremia. Na síndrome de hipotensão intracraniana idiopática, costuma se observar espessamentos leptomeníngeos à RM.

A cefaleia pós-punção liquórica é prevenida com agulhas de coleta com pequeno diâmetro. O repouso parece não ser medida profilática. O tratamento consiste em repouso, faixa de compressão abdominal, hidratação e da administração de cafeína VO ou IV associada a corticosteroides. A aminofilina EV é uma alternativa à cafeína. Quando a cefaleia persiste por muitos dias, a injeção epidural de sangue (blood patch) pode aliviar a dor e ser repetida, se necessário. Se a hipotensão recorrer, pode-se fazer injeção epidural de soro fisiológico.

Cefaleias associadas a infecções

Infecção no SNC é causa de cefaleia, independentemente da modalidade causadora (meningite, encefalite, abscesso cerebral ou empiema subdural). Evidentemente, cefaleia e febre, acompanhadas de sinais neurológicos focais, rigidez nucal e/ou crises convulsivas reforçam esse diagnóstico, exigindo confirmação por investigação adequada. As cefaleias em pacientes com aids, em razão da frequente associação de problemas neurológicos, devem ser sempre investigadas, mesmo que haja forte impressão de ser cefaleia primária.

Infecções sistêmicas não cefálicas podem provocar dor de cabeça, independentemente de febre associada à crise dolorosa. Sempre que houver dúvidas em relação à meningite, é prudente a realização de punção liquórica. Infecções pelo vírus de Epstein-Barr têm sido correlacionadas ao aparecimento de uma cefaleia de início abrupto e persistente, que foi catalogada com o nome cefaleia crônica diária persistente nova ou cefaleia diária persistente desde o início.

Cefaleia cervicogênica

Consiste em dor unilateral não pulsátil geralmente contínua, que se inicia na região cervical e irradia-se para o segmento cefálico, quase sempre moderada e sem modificação do lado de acometimento. Eventualmente é difusa nas regiões anteriores do crânio, sendo desencadeada por movimentos passivos do pescoço ou compressão ipsolateral da região cervical. Pode se irradiar para a região cervical ipsolateral, ombro ou membro superior, sem distribuição radicular. É mais comum no sexo feminino. Pode mostrar fenômenos autonômicos ipsolaterais como lacrimejamento e congestão ocular. Anormalidades das estruturas neurais (nervo grande occipital), musculares ou articulares podem estar envolvidas na ocorrência. Muitos doentes apresentam história de síndrome do chicote. Os exames de imagem geralmente não revelam anormalidades. O bloqueio anestésico dos nervos occipitais ou da raiz C2 deve abolir a dor. O tratamento consiste no bloqueio dos nervos occipitais maiores e dos pontos-gatilho da musculatura cervical ou das estruturas articulares da região cervical, AINH, antidepressivos tricíclicos, medicina física, relaxamento, biofeedback etc.

Neuralgias cranianas

A sensibilidade dolorosa na cabeça e no pescoço é mediada por fibras aferentes dos nervos trigêmeo, glossofaríngeo, intermédio, vago e das raízes cervicais superiores através dos nervos occipitais. Processos patológicos que estimulem qualquer um desses nervos por compressão, tração, exposição ao frio ou lesão nas vias centrais podem desencadear dores nas regiões inervadas. Essas dores podem ser persistentes, constituindo uma dor neuropática convencional, mas em grande parte das vezes assumem um caráter paroxístico em choques, pontadas ou agulhadas distribuídas no território de inervação do nervo acometido; isso recebe a denominação de neuralgia.

A mais comum afetando o segmento craniano-cervical é a neuralgia do trigêmeo (NT), seguida pela neuralgia occipital; as neuralgias do glossofaríngeo, intermédio, do vago, do laríngeo superior, do nasociliar, do supraorbitário, de outros nervos terminais e a neuralgia pós-herpética do segmento facial são bem menos frequentes.

Existem outras entidades clínicas hoje consideradas como de caráter "neurálgico", como a síndrome pescoço-língua, a cefaleia numular, a cefaleia por compressão externa e a cefaleia por estímulo frio.

Etiologia e fisiopatologia

As NT e do glossofaríngeo apresentam atualmente problemas de terminologia. Existem dois termos utilizados há muito tempo para descrever a etiologia desses quadros. Assim se denomina neuralgia clássica (ou primária, essencial, típica ou idiopática) do nervo trigêmeo ou glossofaríngeo aqueles quadros em que antigamente não se estabelecia uma etiologia pelos métodos diagnósticos existentes, e se chamaria neuralgia sintomática (ou secundária ou atípica) os casos em que se identificasse uma patologia evidente.

O grande problema é que se começou a constatar, por explorações cirúrgicas da raiz de entrada, alças vasculares tortuosas e aberrantes comprimindo o nervo nas ditas neuralgias clássicas e, assim, esses casos deveriam ser considerados secundários. Por outro lado, como muitos pacientes não são encaminhados para tratamento cirúrgico, permaneceria a dúvida se eles têm neuralgia primária ou secundária.

Um outro aspecto mais recente é que com RM de alta resolução pode-se conseguir identificar a compressão neurovascular em muitos pacientes. Dessa maneira, convencionou-se aplicar o termo neuralgia clássica para os casos com apresentação típica, mesmo quando a origem vascular da compressão for descoberta posteriormente. O termo secundário deve ser reservado para todas outras lesões que possam ser demonstráveis, como tumores (neurinomas do trigêmeo, do acústico e do glossofaríngeo, meningiomas do ângulo pontocerebelar), angiomas, aneurismas gigantes, megadolicobasilar, placas desmielinizantes de esclerose múltipla, infartos, processos inflamatórios e infecciosos (osteomielites, abscessos, meningites crônicas), traumatismos e malformações da base do crânio.

A fisiopatologia da NT clássica ainda não é completamente conhecida; parecem ocorrer disfunções centrais e periféricas. Em estudos com microscopia eletrônica e ótica se demonstram alterações na mielina das fibras do gânglio e da raiz trigeminal. Aparentemente, em 80 a 90% dos casos existe a compressão vascular da raiz do nervo, próxima à zona de entrada no tronco cerebral, admitindo-se que isso induziria à uma lesão desmielinizante focal que induziria a descargas erráticas e ectópicas originando dor. Isso é corroborado pela eficácia da cirurgia de descompressão neurovascular. Contudo, essas lesões não são identificáveis em todos os pacientes submetidos à exploração cirúrgica e também podem ser vistas em pacientes sem NT.

Quadro clínico

A NT clássica se caracteriza pelas crises de dor de curta duração (menos de 2 minutos), paroxísticas, lancinantes, em choque, pontada ou agulhada, com início e término abrupto, no território do nervo. O transtorno é unilateral e se limita a uma ou mais divisões do nervo trigêmeo, mas predomina no segundo e terceiro ramos (maxilar e mandibular); menos de 5% dos pacientes apresentam dor no território da primeira divisão (oftálmico); muito raramente é bilateral. A frequência das dores varia muito em cada paciente, podendo ocorrer desde dezenas a poucas vezes ao dia, diariamente, ou ter períodos assintomáticos de dias, semanas, meses ou anos. As dores em geral são espontâneas, mas comumente são desencadeadas por estímulos triviais, como escovar os dentes, mas-

tigar, falar, barbear-se, fumar etc. Caracteristicamente, ocorrem em pequenas áreas da pele ou estruturas musculoesqueléticas, sem déficit sensitivo evidente, onde a estimulação gera a dor (zonas-gatilho), geralmente na região nasolabial, queixo, bochecha e gengivas. Entre os paroxismos, o paciente costuma ficar assintomático, mas em alguns pacientes pode permanecer uma dor contínua em peso. Após um paroxismo muitas vezes ocorre um período de refratariedade, pela hiperpolarização do gânglio, no qual a dor não pode ser provocada. Em alguns casos, a dor pode ser desencadeada por estímulos sensitivos extratrigeminais, como nos membros, ou por outros estímulos, como luz forte, sons altos e gustativos. A dor pode ocasionar espasmo facial no lado afetado, razão pela qual também é denominada tic doloroso. Existem casos associados à neuralgia do glossofaríngeo.

A NT clássica é a neuralgia facial mais comum, e uma doença de faixas etárias mais altas, geralmente com mais de 60 anos. A prevalência é estimada em um caso para 10.000 homens e o dobro nas mulheres. A NT em pacientes com menos de 50 anos sugere etiologia secundária e em mulheres jovens é comum a causa por esclerose múltipla.

A NT sintomática apresenta crises de dor indistinguíveis da neuralgia clássica, mas é causada por outras lesões estruturais demonstráveis que não a compressão vascular. Costuma haver alteração da sensibilidade nos ramos do V nervo e não ocorre período refratário após um paroxismo de dor.

A neuralgia clássica do glossofaríngeo é pouco comum e constitui 0,2 a 1,3% dos casos de neuralgia facial. As dores paroxísticas unilaterais em choque ou pontada atingem o ouvido, base posterior da língua, fossa tonsilar e região abaixo do ângulo da mandíbula. A dor é, portanto, também referida na área de distribuição dos ramos auricular e faríngeo do nervo vago. Existem zonas-gatilho estimuladas pelos atos de deglutir (especialmente líquidos frios), mastigar, falar, tossir, bocejar, assoar o nariz e esfregar a orelha ou o meato auditivo externo. A dor aparece em frequência variável e podem ocorrer períodos de remissão prolongados, como na neuralgia do trigêmeo. Uma característica da neuralgia do glossofaríngeo, que aparece em 10% dos casos, é o estímulo da atividade vagal provocando bradicardia e hipotensão na crise de dor ou até mesmo assistolia com síncope. Assim como na neuralgia clássica do trigêmeo, aparece em pessoas mais idosas e geralmente se identificam alças vasculares comprimindo a saída do nervo nas explorações cirúrgicas.

A neuralgia sintomática do glossofaríngeo é similar à neuralgia clássica, com a ressalva de que um dolorimento persistente em peso ou queimor pode persistir entre os paroxismos e se costumam detectar déficits sensitivos no território do nervo. Quase sempre é causada por tumores.

Exames complementares

Nas neuralgias clássicas, o exame clínico e neurológico de um modo geral é normal, porém existe sempre a obrigatoriedade de exames de neuroimagem para excluir causas secundárias. A TC de crânio é o método mais simples, podendo revelar principalmente tumores. O ideal é a execução de RM que não apenas detecta tumores pequenos, mas também constata lesões desmielinizantes da esclerose múltipla, angiomas, aneurismas etc. A RM de alta resolução do ângulo pontocerebelar e a angiorressonância podem identificar alças vasculares compressivas. Como a maioria dos pacientes é idosa, a angiografia cerebral por cateterismo só deve ser reservada para casos com suspeita de etiologia por aneurismas ou angiomas. O exame do liquor só tem utilidade excepcionalmente.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico das NT e glossofaríngeo é eminentemente clínico. Anormalidades no exame neurológico, como hipoestesia na face, redução ou abolição do reflexo corneopalpebral, hipogeusia e redução do reflexo nauseoso devem indicar etiologia secundária.

O acompanhamento por fenômenos autonômicos em NT do primeiro ramo pode sugerir SUNCT, embora lacrimejamento tenha sido relatado em alguns casos. A CS costuma ser confundida na prática clínica com a NT, mas isso só ocorre pelo total desconhecimento dos quadros. A dor na CS é contínua, não lancinante, dura de 15 a 120 minutos e aparecem os típicos fenômenos autonômicos. Há casos bem raros de coexistência de NT com outras cefaleias incomuns, como na síndrome cluster-tic e na hemicrania paroxística-tic. Neuropatias trigeminais com dor não neurálgica podem, às vezes, mostrar um componente paroxístico, mas de um modo geral a dor é contínua e sempre há déficit sensitivo. As causas mais comuns de neuropatia trigeminal são colagenoses, traumatismos e tumores. Apesar de o quadro doloroso ser muito característico, às vezes outras síndromes dolorosas faciais podem simular NT, como patologias dentárias, neuralgia pós-herpética, disfunções da articulação temporomandibular e mesmo a neuralgia do glossofaríngeo. A dor facial atípica é facilmente distinguida da NT, pois a dor nunca é paroxística e tem localização mal definida.

Os pacientes com sintomas típicos de neuralgia do glossofaríngeo raramente mostram dificuldades no diagnóstico. Constituem diagnóstico diferencial a NT (particularmente se envolver apenas o ramo mandibular), a neuralgia do laríngeo superior (pode doer na garganta e ter desencadeantes similares, mas tende a ficar persistente), abscessos peritonsilares, carcinoma nasofaríngeo e a síndrome de Eagle (pelo mesmo aspecto de locais similares da dor e desencadeantes, embora a palpação e as anormalidades radiológicas do processo estiloide tornem o diagnóstico facilitado). O diagnóstico diferencial mais dificultoso é a neuralgia do intermédio, pois as dores paroxísticas também ocorrem no ouvido e há zona-gatilho no CAE.

Tratamento farmacológico

Excluindo-se as causas secundárias que possam ser indicações cirúrgicas absolutas (ou no caso da esclerose múltipla que tem tratamento específico), o tratamento farmacológico é a primeira abordagem para as NT e glossofaríngeo, as medicações são eficazes para 80% dos pacientes. Essa eficácia inicial se reduz para cerca de 50% em 3 a 5 anos, e a idade média avançada dos pacientes os torna mais suscetíveis aos efeitos adversos das drogas. Também por isso as doses iniciais devem ser baixas, com aumento gradual até o controle da dor; uma vez que tenha sido alcançado deve-se tentar reduzir a dose, aumentando-a novamente se a dor reaparecer. Os efeitos colaterais podem ser minimizados com o fracionamento da dose ao longo do dia e a monoterapia deve ser preferida, embora seja comumente necessário se associar drogas.

Drogas anticonvulsivantes, bloqueadoras dos canais de sódio, que suprimem as descargas ectópicas e estabilizam membranas neuronais, constituem a primeira escolha. A CBZ é a droga a ser primeiramente utilizada, controlando a dor em mais de dois terços dos pacientes com NT em doses de 400 mg (dose inicial) a 1.200 mg por dia (dose máxima preconizada). Se o paciente não responder a essa dose (e tolerá-la) é melhor trocar a droga. A eficácia inicial da CBZ é rápida, com a maioria dos pacientes livres da dor em até 14 dias, mas cai para 30 a 40% em 5 anos. Em casos refratários, é conveniente tentar associação com o baclofeno, o clonazepam e a fenitoína.

A oxcarbazepina (OXCBZ) é tão eficaz quanto a CBZ e é mais bem tolerada pelos idosos. As doses são de 300 a 2.400 mg por dia, devendo ser reduzidas pela metade em vigência de insuficiência renal grave.

O baclofeno na dose de 40 a 80 mg por dia é outra opção bem tolerada nos idosos, com eficácia inicial de 70%, que cai a 47% em 3 anos.

O clonazepam (1,5 a 8 mg por dia) é eficaz, mas pode induzir a muita sonolência em pacientes idosos. Constitui-se em boa opção, havendo relatos de melhora em 63% dos pacientes com NT resistente à CBZ.

A fenitoína (200 a 300 mg por dia) apresenta eficácia mais baixa (25 a 30%) e é pouco tolerada pelos idosos, impedindo o uso de doses altas.

Outras opções de drogas são a gabapentina (800 a 3.200 mg por dia), lamotrigina (200 a 400 mg por dia) e topiramato (50 a 300 mg por dia). É controversa a eficácia do ácido valproico, antidepressivos tricíclicos e neurolépticos (pimozida).

Em casos de piora aguda, no ambiente de pronto-socorro a infusão EV de fenitoína (15 mg/kg em 2 horas), fosfenitoína e lidocaína (com monitoração do ECG) são excelentes condutas para alívio da dor. Se não melhorar, pode-se tentar o bloqueio anestésico percutâneo do gânglio de Gasser.

Estímulos vagais associados à neuralgia do glossofaríngeo podem ser prevenidos com o uso de atropina.

Tratamento cirúrgico

Se o tratamento farmacológico não controlar as dores, devem ser considerados os procedimentos cirúrgicos percutâneos ou a céu aberto. As intervenções percutâneas sobre o trigêmeo têm a vantagem de oferecer menos riscos, mortalidade quase nula, considerando que a maioria dos pacientes é idosa, ter custo mais baixo, rapidez e facilidade de execução, porém se associam à anestesia e à disestesia na face, risco de anestesia da córnea (com ceratite e úlceras) e aparecimento de anestesia dolorosa (dor crônica por desaferentação), principalmente após repetição dos procedimentos. Pode-se executar a neurólise percutânea do gânglio de Gasser ou da raiz trigeminal com glicerol, a compressão do gânglio com microbalão e a termocoagulação percutânea do gânglio por radiofrequência. Na neuralgia do glossofaríngeo, é possível somente se executar a termocoagulação com RF. Os resultados observados em metanálise de vários trabalhos são similares nos três métodos, com eficácia inicial próxima a 100%, que cai a 50 a 70% em 5 anos, requerendo novas intervenções.

A descompressão neurovascular, seja do V ou IX nervo, pela técnica de Janetta, por meio de craniotomia occipital, remove as compressões da raiz nervosa por vasos aberrantes. A eficácia inicial é de até 85%, que persiste mesmo após 5 anos. A mortalidade cirúrgica é de 1% e a morbidade 7%, independentemente da idade. No nosso meio, deve ser reservada a pacientes mais jovens em que se identifique compressão vascular, pacientes que não tolerem a hipoestesia facial e pacientes idosos selecionados que apresentem baixo risco cirúrgico.

Recentemente tem sido advogado o tratamento por radiocirurgia estereotáxica com irradiação da zona de entrada da raiz trigeminal por gamma knife. É um método com a grande vantagem de ser uma técnica não invasiva. Alguns trabalhos relatam resultados muito bons, mas ainda não estão bem estabelecidos os méritos, complicações, recidivas e padronização de doses de radiação.

Referências bibliográficas

- Akpek S, Arac M, Atilla S. Cost-effectiveness of computed tomography in the evaluation of patients with headache. Headache. 1995;35:228-30.
- Aurora SK, Wilkinson F. The brain is hyperexcitable in migraine. Cephalalgia. 2007;27:1442-53.
- Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JE, Millson D, Breen SA, Goadsby PJ. Oral Zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. Neurology. 2000;54:1832-9.
- Barker FG II, Janetta PJ, Bissonette DJ, Larkins MV, Jho HD. The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. N Engl J Med. 1997;334:1077-83.
- Barton CW. Evaluation and treatment of headache patients in the emergency department: a survey. Headache. 1994;34:91-4.
- Bell R, Montoya D, Shuaib A, Lee MA. A comparative trial of three agents in the treatment of acute migraine headache. Ann Emerg Med. 1990;19:1079-82.
- Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache: possible pathophysiological mechanisms. Cephalalgia. 2000;20(5):486-08.
- Cameron JD, Lane PL, Speechley M. Intravenous chlorpromazine vs intravenous metoclopramide in acute migraine headache. Acad Emerg Med. 1995;2:597-602.
- Carvalho JJF. Cefaleia na unidade de emergência: diagnóstico diferencial, sinais de alerta e condutas terapêuticas. Revista Simbidor. 2002;3(1):19-32.
- Carvalho JJF. Enxaqueca na emergência: quando e por que investigar. Migrâneas & Cefaleias. 2000;3(1):10-22.
- Carvalho JJF. Neuralgias cranianas e cefaleias trigêmino-autonômicas: In: Speciali JG, Silva WF, editors. Cefaleias. São Paulo: Lemos Editorial; 2002. pp 373-93.
- Classificação Internacional das Cefaleias. Subcomitê de classificação da Sociedade Internacional de Cefaleia, 2nd ed. São Paulo: Segmento Farma; 2004.
- Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine? Cephalalgia. 2007;27:1427-39.
- Dalessio DJ. Diagnosing the severe headache. Neurology. 1994;44(5 Suppl):S6-S12.

- Demaerel P, Boelaert I, Wilms G. The role of cranial computed tomography in the diagnosis work-up of headache. Headache. 1996;36:347-8.
- Ekbon K. Treatment of cluster headache with Sumatriptan. Rev Contemp Pharmacother. 1994;5:311-8.
- Fisher H. A new approach to emergency department therapy of migraine headache with intravenous haloperidol: a case series. J Emerg Med. 1995;13:119-22.
- Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumours: a study of 111 patients. Neurology. 1993;43:1678-83.
- Freitag FG, Diamond M. Emergency treatment of headache. Med Clin North Amer. 1991;75:749-61.
- Frishberg BM. The utility of neuroimaging in the evaluation of headache in patients with normal neurologic examinations. Neurology. 1994;44:1191-7.
- Galvão ACR, Teixeira MJ. Cefalcias e algias craniofaciais. In: Teixeira MJ, editor. Dor: Contexto Interdisciplinar. Curitiba: Maio; 2003.
- Galvão ACR. Dor neuropática: tratamento com anticonvulsivantes. Cadernos do Instituto Simbidor. São Paulo: Segmento Farma; 2005.
- Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroximal hemicranias, SUNCT syndrome and other short lasting headaches with autonomic feature, including new cases. Brain. 1997;120:193-209.
- IHS. Headache Classification Committee of the International Headache Society

 Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia. 1988;8(Suppl 7):1-96.
- Jensen R, Paiva T. Episodic tension-type headache. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA. The Headaches. New York. Raven Press; 1993. p.503-8.
- Jensen R. Mechanisms of tension-type headache. Cephalalgia. 2001;21(7):786-9.
- Kelly AM, Ardagh M, Curry C, D' Antonio J, Zebic S. Intravenous chlorpromazine versus intramuscular sumatriptan for acute migraine. J Accid Emerg Med. 1997;14:209-11.
- Kruszewski P, Sand T, Shen JM, Sjaastad O. Short-lasting, unilateral, neuralgiform headache attacks with conjuntival injetion and tearing (SUNCT Syndrome). Headache. 1992;32:377-83.
- Krychantowski AV, Novas drogas para o tratamento das crises de migrânea. Migrâneas & Cefaleias. 1999;2(1):7-11.
- Krymchantovski AV, Bordini CA, Bigal ME, editors. As Cefaleias na Prática Médica. São Paulo: Lemos Editorial; 2004.
- Lance JW. Mechanism and management of headache, 5th ed. Boston: Butterworth Heinemann; 1997.
- Mathew NT. Cluster headache. Syllabus of the 49th Meeting of the American Academy of Neurology, 1997.
- Mathew NT. Tension-type headaches. Syllabus of the 53th Meeting of the American Academy of Neurology. Course 7. PC.001; 2001.
- Mathew NT. Transformed migraine, analgesic rebound and other chronic daily headaches. Neurologic Clinics 15. Advances in Headache. 1997;167-86.
- Mitchell CS, Osborn RE, Grosskreutz SR. Computed tomography in the headache patient: is routine evaluation really necessary? Headache 1993;35:228-30.
- Morgenstern LB, Luna Gonzales H, Huber Jr JC, Wong SS, Uthman MO, Gurian JH, et al. Worst headache and subarachnoid hemorrhage: prospective, modern computed tomography and spinal fuid analysis. Ann Emerg Med. 1998;32:297-204
- Newman LC, Lipton RB. Emergency department evaluation of headache. Neurol Clin 16. Neurologic Emergences, 1998;285-303.
- Olesen J, Bendsten L. What is the new in tension-type headache. Syllabis of the 49th Meeting of the American Academy of Neurology. Course. 1997;243.
- Rafaeeli E Jr, Ortiz F. Cefaleias primárias: aspectos clínicos e terapeuticos. São Paulo. Zeppelini Editorial; 2002. p. 55-66.
- Raffaelli EJr, Silva WF, Martins OJ. IHS. Comité de Classificação das Cefaleias da Sociedade Internacional de Cefaleia. Classificação e critérios diagnósticos para cefaleias, nevralgias cranianas e dor facial (Tradução). São Paulo: Lemos Editorial: 1997.
- Rapoport AM, Silverstein SD. Emergency treatment of headache. Neurology. 1992;42(Suppl 2):43-44.
- Raskin NH. Headache, 2. ed. New York Edinburgh Churchill Livingstone; 1988. p.396.
- 43. Raskin NH. Short-lived head pains. Neurol Clin. 1997;15:143-52.
- Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M et al. Epidemiology of headache in a general population a prevalence study. J Clin Epidemiology. 1991;44:1147-57.
- Saper JR, Silversteins S, Gordon CD, Hamel RL. Handbook of Headache Management. A practical guide to diagnosis and treatment of head, neck and facial pain. Baltimore: William & Wilkins; 1993.
- Schoenen J, Sándor PS. Headache. In: Wall PD, Melzack R (eds). Textbook of pain, 4. ed. Edinburgh, London, New York: Churchill Livinstone; p.761-98.
- Sidman R, Connoly E, Lemke T. Subarachnoid hemorrhage diagnosis: lumbar puncture is still needed when the computed scan is normal. Acad Emerg Med. 1996;3:827-31.
- Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in clinical practice. Oxford: Isis Medical Media; 1998.
- Silberstein SD. Evaluation and emergency treatment of headache. Headache. 1992;32:396-407.
- 50. Silva WF (ed). Diagnóstico das Cefaleias. São Paulo: Lemos Editorial; 2003.
- Silva WF, Tratamento das cefaleias: drogas e esquemas terapêuticos. Migrâneas & Cefaleias. 1999;1(2):3-22.
- Solomon S, Lipton RB. Criteria for the diagnosis of migraine in clinical practice. Headache. 1991;31:384-7.

- Solomon S. Diagnosis of primary headaches disorders: validity of the International Headache Society criteria in clinical practice. Neurol Clin. 1997;15:15-26.
- 54. Speciali JG, Silva WF (eds). Cefaleias. São Paulo: Lemos Editorial; 2002.
- Svenson J, Cowen D, Rogers A. Headache in the emergency department: importance of history in identifying secondary etiologies. J Emerg Med. 1997;15:617-21.
- Swanson JW, Winner P. Headache diagnosis and treatment in the emergency department. Syllabus of the 50th Meeting of the American Academy of Neurology; 1908
- Tfelt-Hansen P, Johnson EJ. Migraine: antiemetic and prokinetic drugs. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KM (eds). The Headaches, chap 46. New York Raven Press; 1993.
- Tfelt-Hansen P, Johnson ES. Migraine: ergotamine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KM (eds). The Headaches, chap 43. New York: Raven Press; 1993.
- Tfelt-Hansen P, Johnson ES. Migraine: nonsteroidal antiinflamatory drugs in the treatment of the acute migraine attack. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KM (eds). The Headaches, chap 42. New York Raven Press; 1993.
- Tfelt-Hansen P, Lipton R. Migraine: dihydroergotamine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KM (eds), The Headaches, chap 44. New York Raven Press; 1993.
- Tfelt-Hansen P, Lipton RB. Migraine: miscellaneous drugs. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KM (eds), The Headaches, chap 48. New York Raven Press; 1993.

- Tfelt-Hansen P, Lipton RB. Migraine: prioritizing acute pharmacotherapy. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KM (eds), The Headaches chap 49 New York Raven Press; 1993.
- Tfelt-Hansen P, Saxena PR. Migraine: sumatriptan. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KM (eds). The Headaches, chap 45. New York Raven Press; 1993.
- Tfelt-Hansen P, Welch KM. Migraine: general principles of pharmacological treatment. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KM (eds). The Headaches, chap 41. New York: Raven Press; 1993.
- Tfelt-Ransen P, Lipton RB. Migraine: neuroleptics. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KM (eds), The Headaches, chap 47. New York Raven Press; 1993.
- The International classification of headache disorders, 3. Ed., beta version. Cephalalgia. 2013;33(9) 629-808.
- Van Der Wee N, Rinkel GJE, Hasan D. Detection of subarachnoid haemorrhage on early CT: is lumbar puncture still needed after a negative scan? J Neurol Neurosurg Psychiat. 1995;58:357-9.
- Van Gijn J, Van Dongen KJ. The time course of aneurismal haemorrhage on computed tomo-grams. Neuroradiology. 1982;23:153-13.
- Von Seggern RL, Adelman JU. Cost considerations in headache treatment: acute migraine treatment. Headache. 1996;36:493-502.
- Zukerman E. Cefaleia do tipo tensional. In: Speciali JG, Silva WF. Cefaleias. São Paulo: Lemos Editorial; 2002. p.109-119.



Doenças Cirúrgicas das Raízes e dos Plexos Nervosos

Mario G. Siqueira Roberto S. Martins

SUMÁRIO

Considerações anatômicas, 288

Síndromes radiculares, 288

Particularidades do quadro clínico das lesões radiculares, 289

Doenças cirúrgicas das raízes nervosas, 290

Plexos nervosos, 292

Quadro clínico das lesões do plexo, 292

Doenças cirúrgicas dos plexos nervosos, 294

Considerações finais, 296

Referências bibliográficas, 296

Considerações anatômicas

O nervo espinhal é formado pela união das raízes ventral e dorsal. A raiz ventral é constituída por fibras eferentes (motoras) originadas dos neurônios motores, localizados nos cornos anteriores da medula espinhal. A raiz dorsal é formada por fibras aferentes (sensitivas) originadas a partir de corpos celulares situados nos gânglios das raízes espinhais dorsais. O nervo espinhal, misto, segue pelo forame intervertebral e, imediatamente após ultrapassar essa estrutura, divide-se em ramos primários anteriores e posteriores. Os ramos primários posteriores, menores, suprem a pele do aspecto dorsal do tronco com fibras sensitivas e também enviam fibras motoras para os músculos longitudinais do esqueleto axial. Os ramos primários anteriores suprem os membros, os músculos esqueléticos não axiais e a pele das superfícies lateral e anterior do tronco e do pescoço. Esses ramos também se comunicam com os gânglios simpáticos por meio de ramos comunicantes brancos e cinzentos (Figura 1).

Os plexos nervosos são formados a partir dos ramos anteriores primários dos nervos espinhais. Os plexos cervical, braquial e lombossacral são o resultado da combinação desses ramos. Em razão dessa anatomia mais complexa, as lesões dos plexos nervosos são mais difíceis de serem reconhecidas do que as lesões radiculares. Para que o médico seja capaz de localizar com precisão uma lesão do plexo, deve conhecer não somente a anatomia

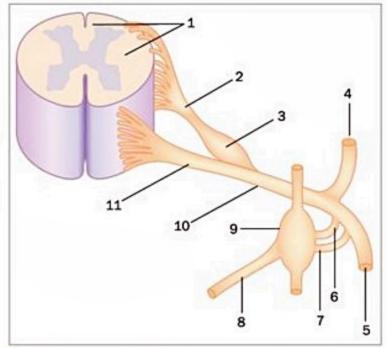


Figura 1. Diagrama de medula, raízes e nervos espinhais e da cadeia simpática. 1: medula espinhal; 2: raiz dorsal; 3: gânglio da raiz dorsal; 4: ramo primário dorsal; 5: ramo primário ventral; 6: ramo comunicante cinzento; 7: ramo comunicante branco; 8: nervo esplâncnico; 9: gânglio simpático; 10: nervo espinhal; 11: raiz ventral.

da região, mas também o suprimento motor e sensitivo de todos os nervos periféricos oriundos dela.

Síndromes radiculares

As lesões irritativas de uma raiz dorsal resultam em dor radicular, que pode ser lancinante, em choque ou em queimação. Essa dor, em geral, é abrupta, aguda, bem localizada, referida a dermátomo específico e, de forma característica, é acentuada ou precipitada por manobras que provocam pressão ou estiramento da raiz nervosa dorsal (p. ex., tosse, espirro, esforço para defecar, manobra de Valsalva). Com frequência, a dor é a primeira manifestação de radiculopatia sensitiva, podendo estar associada com parestesias ou disestesias na área envolvida. Lesões das raízes dorsais resultam em hipoestesia ou anestesia confinadas ao dermátomo específico relacionado. Por causa da superposição do

suprimento cutâneo de raízes nervosas adjacentes, a secção de uma única raiz dorsal resulta em pouca ou nenhuma perda sensitiva. Portanto, a ausência de perda sensitiva não exclui a possibilidade de lesão comprometendo apenas uma raiz dorsal. Quando existe lesão de múltiplas raízes dorsais, a perda sensitiva é evidente e a área de analgesia é maior que a área de anestesia ao tato leve.

As lesões de raízes espinhais ventrais resultam em fraqueza e atrofia na distribuição do miótomo da raiz afetada, e o músculo relacionado pode apresentar fasciculações.

As lesões da raiz dorsal e da ventral podem interromper o arco aferente ou eferente do reflexo de estiramento muscular específico, provocando hipo ou arreflexia, respectivamente.

Particularidades do quadro clínico das lesões radiculares

Raízes cervicais

Existem frequentes comunicações intradurais de fibras entre segmentos vizinhos das raízes cervicais posteriores. Essas conexões são mais proeminentes entre um segmento cervical específico e a raiz caudal subsequente. Portanto, uma lesão pode ser falsamente localizada, do ponto de vista clínico, em segmento de nível mais alto que sua localização verdadeira.

A causa mais frequente de radiculopatia cervical é a compressão por deslocamentos dos discos intervertebrais. Por esse motivo, as radiculopatias das duas primeiras raízes cervicais são raras, uma vez que as duas primeiras vértebras cervicais são separadas e sustentadas por vários ligamentos internos e não há um disco intervertebral separando-as.

Como não existe raiz dorsal em C1, suas lesões resultam em sintomas puramente motores. Essa raiz supre músculos que suportam e inclinam a cabeça, e que fixam o pescoço e colaboram na sua flexão e extensão, mas sua lesão resulta em pequenas dificuldades motoras. Os sintomas e sinais sensitivos nas lesões de C2 são localizados no escalpe, posterior à linha interauricular. O suprimento motor desse segmento envolve os mesmos músculos responsáveis pelos movimentos de cabeça e pescoço que aqueles inervados pelo segmento C1. Além disso, C2 colabora na inervação do músculo esternocleidomastóideo (rotação e flexão da cabeça), que é predominantemente inervado pelo ramo espinhal do nervo acessório.

As particularidades do quadro clínico das lesões das raízes C3 a C8 estão resumidas no Quadro 1. Como as raízes C3 e C4 contribuem para a formação do nervo frênico, sua lesão pode ocasionar paresia do diafragma, além das alterações descritas. Nas lesões da raiz C8, além das alterações descritas, fibras simpáticas destinadas ao gânglio cervical superior são interrompidas, resultando em síndrome de Horner ipsilateral (ptose, miose e anidrose).

Raízes torácicas

Na lesão da raiz T1, os distúrbios sensitivos ocorrem na área medial do braço. Paresia ocorre de forma variável nos seguintes músculos: abdutor curto do polegar, oponente do polegar, flexor curto do polegar, todos os lumbricais e interósseos, abdutor do dedo mínimo, oponente do dedo mínimo, flexor do dedo mínimo e adutor do polegar. O reflexo flexor dos dedos (C8-T1) pode estar hipoativo. Fibras simpáticas destinadas ao gânglio cervical superior são interrompidas, resultando em síndrome de Horner ipsilateral.

Com exceção do comprometimento da raiz T1, as lesões que afetam as raízes torácicas são difíceis de diagnosticar, pois a avaliação dos músculos torácicos e abdominais é laboriosa e não existem reflexos tendíneos relacionados a esses níveis. Portanto, o diagnóstico clínico se baseia predominantemente nos sintomas e sinais sensitivos. Esses distúrbios sensitivos são predominante ou exclusivamente subjetivos. O paciente queixa-se de parestesias graves em queimação ou dores em choque que ocorrem em distribuição segmentar uni ou bilateral (irradiando-se ao redor

Raiz	Localização da dor	Alteração sensitiva	Déficit motor	Reflexo alterado
СЗ	Região cervical posterior, mastoide e ângulo da mandíbula	Região cervical posterior e mastoide	Músculos cervicais e trapézio	Nenhum
C4	Regiões cervical posterior e escapular alta	Porções inferior do pescoço e escapular alta	Músculos cervicais, levantador da escápula, romboides e trapézio	Nenhum
C5	Pescoço, ombro e face anterossuperior do braço	Área do deltoide	Supra e infraespinhais, deltoide e bíceps	Bicipital
C6	Escápula medial, regiões lateral do braço e dorsal do antebraço	Regiões laterais do antebraço, da mão e dos dedos I e II	Bíceps, braquiorradial, extensores radiais longos e curtos do carpo e pronador redondo	Bicipital e braquiorradial
C7	Região dorsal do antebraço	Dedos III e IV	Tríceps, peitoral, pronador redondo, extensores radiais longos e curtos do carpo e extensor dos dedos	Tricipital
C8	Superfície medial do braço, antebraço, mão e dedo V	Dedos IV e V	Músculos intrínsecos da mão	Flexor dos dedos

do tórax ou do abdome). Essas sensações são precipitadas por qualquer manobra que provoque aumento da pressão intrarraquiana ou estiramento da raiz dorsal, como tosse, espirro, manobra de Valsalva, flexão do pescoço e movimentos da coluna. Pode haver perda sensitiva no dermátomo torácico envolvido, mas, pela superposição do suprimento cutâneo por raízes nervosas adjacentes, a secção completa de uma única raiz dorsal resulta em pequena ou nenhuma perda sensitiva.

Raízes lombares e sacrais

Na lesão da raiz L1, os sintomas e sinais ocorrem principalmente na região inguinal. Pode ocorrer paresia abdominal inferior (relacionada aos músculos oblíquo interno e transverso do abdome), que é difícil de observar.

Os distúrbios sensitivos na lesão da raiz L2 ocorrem na superfície anterior da coxa. Pode haver paresia dos músculos pectíneo (adução, flexão e eversão da coxa), iliopsoas (flexão da coxa), sartório (flexão e eversão da coxa), quadríceps (extensão da perna) e adutores da coxa. O reflexo cremastérico (L2) pode estar hipoativo.

Os sintomas e sinais sensitivos no acometimento da raiz L3 ocorrem nas porções anterior e inferior da coxa e no aspecto medial do joelho. Paresia ocorre de forma variável no músculo pectíneo e nos mesmos músculos afetados na lesão da raiz L2. O reflexo patelar (L2-L4) pode estar hipoativo.

O envolvimento da raiz L4 provoca dor na região lombar baixa, na região glútea e nas superficies anterolateral da coxa e anterior da perna. Os distúrbios sensitivos ocorrem no joelho e na área medial da perna. Paresia ocorre de forma variável nos músculos quadríceps (extensão da perna), sartório (flexão e eversão da coxa) e tibial anterior (extensão e eversão do pé). O reflexo patelar (L2-L4) pode estar hipoativo.

A lesão de L5 provoca dor na região lombar, na região glútea e nas superfícies lateral da coxa e anterolateral da panturrilha. Os sinais e sintomas sensitivos acometem a superfícies lateral da perna, a região dorsomedial do pé e o hálux. Os músculos que podem estar comprometidos são: glúteo médio, glúteo mínimo, tensor da fáscia lata, semimembranáceo, semitendíneo, tibial posterior, tibial anterior, fibulares longo e curto, flexor longo dos dedos, extensor curto dos dedos, extensor longo do hálux e extensor longo dos dedos. O reflexo patelar (L2-L4) e o aquileu (S1-S2) estão presentes.

Na lesão da raiz S1, os pacientes relatam dor lombar, glútea e na superfície lateral da coxa e da panturrilha. Distúrbios sensitivos acometem o quinto quirodáctilo, a superfície lateral do pé e a maior parte da região plantar. Os músculos glúteo máximo, bíceps femoral, gastrocnêmio, sóleo, flexor longo do hálux, flexor longo dos dedos, extensor curto dos dedos e todos os pequenos músculos do pé podem estar paréticos. O reflexo aquileu está diminuído.

Os distúrbios sensitivos na lesão das raízes S2 a S5 ocorrem na panturrilha, na coxa posterior, no glúteo e na região perianal. Os controles vesical e anal estão prejudicados.

Doenças cirúrgicas das raízes nervosas

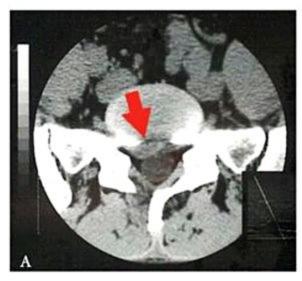
As doenças cirúrgicas que acometem as raízes nervosas são principalmente de etiologias compressiva/inflamatória e neoplásica. A causa mais comum de compressão radicular decorre de doenças degenerativas e/ou deslocamentos de estruturas da coluna vertebral, como a hérnia de disco lombar¹. As doenças degenerativas da coluna vertebral podem causar dor por radiculopatia secundária a processo inflamatório (radiculite) ou compressão decorrente da redução do forame intervertebral. A hérnia de disco intervertebral apresenta um pico de incidência na quarta e na quinta décadas de vida, sendo mais comum na localização lombar ou lombossacral². O disco intervertebral é formado por uma parte central, o núcleo pulposo, pelo anel fibroso que o circunda e pela cartilagem da vértebra adjacente, e tem a função de amortecer e dissipar as forças exercidas entre duas vértebras3. Forças de compressão, principalmente o torque axial, desencadeiam a degeneração e a desidratação do núcleo pulposo. Quando essa degeneração é acompanhada pela erosão do anel fibroso, ocorre a denominada rotura interna do disco, que permite a ocorrência de um prolapso discal. Essa situação pode ser assintomática, pois, estando o ligamento longitudinal posterior íntegro, esse prolapso é contido. Se houver ruptura desse ligamento e o núcleo pulposo migrar posteriormente em direção ao canal vertebral e/ou ao forame, ocorrerá a hérnia de disco extrusa, geralmente acompanhada de radiculopatia secundária à compressão e/ou processo inflamatório adjacente. É importante lembrar que, mesmo nessa fase, o paciente pode ser assintomático.

Na região cervical, as hérnias mais frequentes estão localizadas nos níveis C6-C7 e C5-C6. Diferente das hérnias lombares, na região cervical o disco herniado pode causar mielopatia4. Na presença de radiculopatia cervical, o teste de Spurling pode ser positivo. Esse teste consiste em extensão e rotação da cabeça para o lado acometido, resultando na reprodução ou no aumento da dor5. Na região lombar ou lombossacral, a apresentação clínica mais usual das hérnias discais é a associação de dor lombar baixa aguda ou cronicamente intermitente com radiculopatia. Algumas diferenças na localização da dor são resultantes de particularidades de projeção do fragmento do disco herniado em relação à raiz acometida. Por exemplo, no caso de hérnia de disco entre L5 e S1, pode ocorrer migração do fragmento para o forame intervertebral de L5, resultando em acometimento isolado ou, dependendo do tamanho do fragmento, comprometimento associado das raízes L5 e S1. Isso pode ocorrer também na herniação localizada entre L4 e L5s, com comprometimento conjunto das raízes L4 e L5, principalmente nas hérnias de localização foraminal³.

Manobras provocativas podem ser úteis no estabelecimento do diagnóstico e são baseadas no fato de que normalmente as raízes lombares têm excursão de 1,5 mm (L4 e L5) a 3 mm (S1)⁶. No caso de compressão radicular, há perda de mobilidade e, com os testes, ocorre maior tensão nas raízes, o que pode exacerbar a dor. A flexão da coluna, pelo resultante aumento de pressão intradiscal e deslocamento do disco em sentido posterior, piora a dor⁷. A manobra mais frequentemente utilizada é o teste de Lasègue, que consiste na elevação progressiva do membro inferior em relação ao plano horizontal. Essa manobra é considerada positiva quando há irradiação ou aumento da dor no dermátomo de L4-L5 ou L5-S1, com elevação de 35 a 70°. O sinal de Lasègue contralateral, que ocasiona dor irradiada contralateral ao membro elevado, geralmente indica a presença de hérnia extrusa com compressão radicular significativa. O sinal das pontas é caracterizado pela impossibilidade de caminhar com o apoio no calcanhar e indica compressão da raiz L5. No sinal de arco de corda, levanta-se a perna do paciente que está posicionado em decúbito dorsal até que a dor ocorra. Nesse momento, realiza-se flexão do joelho e, se houver melhora ou desaparecimento da dor, o sinal será considerado positivo para a presença de hérnia discal⁹.

Correlação clínico-radiológica adequada é fundamental na interpretação dos estudos por imagem, uma vez que há alta incidência de hérnias discais identificadas por ressonância magnética em pacientes assintomáticos 10. A radiografia simples da coluna vertebral, principalmente quando realizada de forma dinâmica, é importante para a caracterização de alterações ósseas como desvios e presença de vértebras supranumerárias, informações importantes para o planejamento cirúrgico. A tomografia computadorizada permite boa avaliação dos deslocamentos discais, das alterações degenerativas das facetas intervertebrais, do canal vertebral, dos recessos laterais e dos forames intervertebrais, permitindo avaliação adequada das alterações ósseas relacionadas, fator também importante para o planejamento cirúrgico (Figura 2A). Como exame de imagem realizado de forma isolada, a ressonância magnética é geralmente o mais indicado para a avaliação da hérnia de disco lombar, tendo a vantagem de ser não invasiva, não utilizar radiação ionizante e permitir uma caracterização morfológica adequada da lesão (Figura 2B)11. Apesar da ampla utilização da ressonância, em condições específicas como a recorrência após a cirurgia, a mielotomografia pode ser ainda indicada. A eletroneuromiografia não está indicada na avaliação da lombociatalgia aguda, sendo, no entanto, importante no diagnóstico diferencial de outras doenças do sistema nervoso periférico que possam mimetizar a radiculopatia12.

No estabelecimento do diagnóstico da hérnia de disco, é imperativo que sejam descartadas outras causas de
radiculopatia, que incluem a presença de lesões expansivas como abscessos, tumores, hematomas epidurais, estenose do canal vertebral e doenças neoplásicas intradurais.
A caracterização da dor, como a descrita anteriormente,
e alguns dados da história são fundamentais para o
diagnóstico correto. Entre os dados da história, podem
ser citados antecedente de trauma significativo ou neoplasia, dor noturna ou de difícil remissão, imunossupressão, idade acima de 50 e inferior a 20 anos, infecção recente, disfunção de esfíncteres, déficit neurológico
bilateral ou progressivo e anestesia em sela¹³. Nesses ca-





■ Figura 2. Estudos por imagem de hérnias discais lombares. (A) Tomografia computadorizada em corte axial demonstrando hérnia discal volumosa comprimindo o saco dural (seta). (B) Ressonância magnética com imagem ponderada em T1, no plano sagital, evidenciando hérnia discal no espaço intervertebral L3-L4 (seta).

sos, uma investigação cuidadosa deve descartar outra doença responsável pela radiculopatia ou identificar uma possível herniação central maciça do disco intervertebral causando síndrome da cauda equina¹⁴.

O tratamento conservador obtém regressão dos sintomas em 80 a 90% dos casos e consiste principalmente em repouso e uso de analgésicos e anti-inflamatórios não hormonais³. É importante ressaltar que o repouso não deve ser prolongado, pois a inatividade também atua de forma negativa sobre a dinâmica da coluna vertebral, propiciando a manutenção da dor. Assim, logo que a atividade e a deambulação forem possíveis, o tempo de repouso poderá ser reduzido e a atividade laborativa, estimulada¹⁵. A infiltra-

ção epidural com corticosteróides, anestésicos ou opioides é opção terapêutica no tratamento conservador da radiculopatia¹⁶. Os resultados comparativos, em longo prazo, entre o tratamento conservador e o cirúrgico da hérnia de disco lombar são semelhantes³, porém situações específicas favorecem o tratamento cirúrgico.

O tratamento cirúrgico da radiculopatia por compressão de hérnia de disco intervertebral está indicado quando há déficit neurológico grave agudo (i.e., com menos de 3 semanas de evolução mesmo sem dor); na síndrome de cauda equina; e quando há dor significativa e não há melhora após período de 90 dias de tratamento conservador¹⁷. O insucesso do tratamento cirúrgico geralmente está relacionado à seleção inadequada dos pacientes e a erro diagnóstico3. A técnica recomendada geralmente é aquela que utiliza o microscópio para reduzir o trauma sobre a musculatura paravertebral, o ligamento amarelo e a gordura epidural e para diminuir a manipulação das estruturas nervosas. A artrodese ou fusão cirúrgica dos segmentos intervertebrais está indicada na presença de instabilidade intervertebral. As complicações cirúrgicas incluem lesões vasculares, lesão radicular e infecção do espaço discal (discite), que devem ser prontamente identificadas para reduzir a possibilidade de insucesso cirúrgico³.

A espondilolistese, deslocamento de uma vértebra sobre a outra, geralmente decorrente de etiologia degenerativa, é frequentemente associada à radiculopatia, principalmente pela compressão resultante da redução dos forames intervertebrais. Esse tipo de alteração pode estar associado ou não a deslocamentos dos discos intervertebrais e, nesses casos, o tratamento geralmente é cirúrgico³. Em geral, a estenose do canal vertebral, especialmente na região lombar, é caracterizada pela claudicação neurogênica intermitente. O tratamento cirúrgico é considerado se houver progressão dos sintomas com radiculopatia unilateral sem resposta ao tratamento conservador.

Além da hérnia de disco intervertebral e da estenose do canal vertebral, outras doenças podem ocasionar radiculopatia que necessite de tratamento cirúrgico. Entre elas, podem ser citadas as infecções das vértebras e do espaço discal, as discites e as neoplasias benignas ou malignas da coluna vertebral que acometem secundariamente as raízes. As principais neoplasias que acometem primariamente as raízes nervosas são aquelas cujas células derivam da bainha neural, os schwannomas e neurofibromas. Em alguns casos, essas lesões se apresentam como massas isoladas no trajeto das raízes e o quadro clínico é secundário ao acometimento específico dessas lesões. No entanto, por causa do crescimento lento desses tumores, em alguns casos os sintomas só são perceptíveis quando a lesão atinge volume considerável. Isso ocorre até mesmo no envolvimento de raízes de grande importância clínica, como C5 ou C6, na região cervical ou L4 e L5, na região lombar. Além do acometimento radicular, frequentemente o quadro clínico é secundário ao crescimento intrarraquiano da lesão, resultando em sinais clínicos secundários a mielopatia. Os schwannomas e os neurofibromas provocam sinais e sintomas praticamente idênticos, não existindo achados patognomônicos que os caracterizem clinicamente. Apesar de apresentarem a mesma origem celular, a célula de Schwann e os dois tumores apresentam organização tecidual distinta. Um fator de distinção macroscópica entre eles é a tendência de os neurofibromas apresentarem maior número de fascículos ou um grande fascículo único entrando e saindo da substância do tumor pelas suas extremidades.

Os schwannomas geralmente são bem encapsulados, crescem dentro da bainha do nervo e, com frequência, apresentam fascículos que seguem dentro de suas cápsulas, sendo rara a ocorrência de fascículos significativos intratumorais. Os neurofibromas são menos circunscritos, expandem-se no interior do endoneuro e com frequência apresentam axônios íntegros no interior da massa tumoral. Os schwannomas são, portanto, mais facilmente ressecados sem que haja lesão da raiz ou nervo acometido. Os procedimentos diagnósticos de escolha são a tomografia computadorizada e a ressonância magnética.

O tratamento cirúrgico dos tumores da bainha neural geralmente é indicado em casos de dor persistente ou quando existem efeitos compressivos, pois a maioria dos pacientes não apresenta déficits motores. Em grande parte dos casos com schwannomas, é possível realizar a ressecção microcirúrgica do tumor sem lesar o nervo de origem. Nos neurofibromas, que têm a propensão de crescer no interior do nervo, frequentemente é necessário sacrificar parte do nervo para realizar exérese completa, o que pode resultar em agravamento do quadro neurológico.

Plexos nervosos

Quadro clínico das lesões do plexo

Plexo cervical

As lesões do plexo cervical são infrequentes, mas qualquer um de seus ramos pode ser lesado por ferimentos penetrantes, durante procedimentos cirúrgicos, e por lesões expansivas. O comprometimento de ramos cutâneos resulta em alteração da sensibilidade em suas distribuições, enquanto, no acometimento de ramos musculares, pode ocorrer fraqueza da musculatura infra-hióidea, dos músculos escalenos e do levantador da escápula e, em algum grau, também dos músculos trapézio e esternocleidomastóideo. A paralisia do nervo frênico resulta em perda da movimentação diafragmática do lado comprometido. A paralisia unilateral acarreta discreta disfunção em repouso, mas esforços podem provocar dispneia. As lesões bilaterais podem resultar em intensa dispneia de esforço e grave hipoventilação alveolar com hipocapnia.

Plexo braquial

As plexopatias braquiais geralmente são incompletas e caracterizadas por paresia/paralisia e atrofia muscular, perda dos reflexos tendíneos, alterações sensitivas e, com alguma frequência, dor. De acordo com as raízes e os elementos acometidos, o comprometimento do plexo braquial pode ser didaticamente dividido em¹⁸:

- Paralisia total (C5 a T1): na maioria dos casos é decorrente de trauma muito significativo. Em geral, provoca anestesia completa do membro superior, distal a uma linha que se estende de forma oblíqua desde a ponta do ombro inferiormente até a porção média do braço, a meio caminho do cotovelo. O membro superior fica completamente paralisado e sua musculatura sofre rápida atrofia. Há arreflexia de toda a extremidade superior acometida.
- Paralisia do plexo superior (Erb-Duchenne C5 e C6): em geral, a sensibilidade está intacta, mas pode haver alguma perda sensitiva na superfície externa do braço, especialmente sobre o músculo deltoide. Nas crianças portadoras de lesões relacionadas ao parto, o membro afetado apresenta postura característica, denominada "em gorjeta de garçom", rodado internamente e aduzido, com o antebraço estendido e pronado e, a palma da mão voltada para trás (Figura 3). Na lesão do plexo superior, os músculos supraespinhais, infraespinhais, subescapular, deltoide, bíceps, braquiorradial e braquial são paralisados ou paréticos, resultando em comprometimento da abdução do braço, e flexão e supinação do antebraço. Nas lesões muito proximais, pode haver comprometimento também dos músculos romboide, levantador da escápula, serrátil anterior e escaleno. Os reflexos bicipital e braquiorradial estão diminuídos ou ausentes.
- Paralisia do plexo médio (C7): as lesões isoladas da divisão anterior do ramo primário da sétima raiz cervical



Figura 3. Criança com lesão traumática do plexo braquial (elementos superiores) apresentando a típica postura "em gorjeta de garçom".

ou do tronco médio são raras. Mais frequentemente ocorre a associação das lesões de plexo superior (C5 e C6) com C7/tronco médio, configurando o quadro clínico do plexo superior expandido. Nesse tipo de lesão, embora inconsistente, pode ocorrer déficit sensitivo sobre a superfície extensora do antebraço e do aspecto radial do dorso da mão. Os músculos tríceps, ancôneo, extensor radial do carpo, extensor ulnar do carpo, extensor dos dedos, extensor do dedo mínimo, extensores longo e curto do polegar, abdutor longo do polegar e extensor do índex podem estar comprometidos. Consequentemente, os movimentos de extensão do antebraço, da mão e dos dedos são afetados. O reflexo tricipital pode estar reduzido ou ausente.

- Paralisia do plexo inferior (Dejerine-Klumpke C8 e T1): a sensibilidade pode estar intacta ou acometida nas regiões mediais do braço e do antebraço e no aspecto ulnar da mão. No acometimento de T1, as fibras simpáticas destinadas ao gânglio cervical superior e, eventualmente, ao olho, à pálpebra superior e à face são interrompidas, resultando em síndrome de Horner ipsilateral. O componente de anidrose dessa síndrome geralmente está ausente, pelo fato de as fibras para a face serem originadas em níveis torácicos mais inferiores. O comprometimento motor se caracteriza por fraqueza da musculatura flexora do punho, dos dedos e da musculatura intrínseca da mão. Na mão, com frequência, desenvolve-se deformidade em garra. O reflexo de flexão dos dedos está deprimido ou ausente.
- Lesão do cordão lateral: pode ocorrer perda sensitiva no antebraço lateral, na área de distribuição do nervo cutâneo lateral do antebraço e no ramo do nervo musculocutâneo. Esse tipo de lesão acarreta paralisia/paresia dos músculos inervados pelo nervo musculocutâneo (bíceps, braquial e coracobraquial) e pela contribuição lateral à formação do nervo mediano (todos os músculos inervados pelo nervo mediano, à exceção dos músculos intrínsecos da mão, pronador redondo, flexor radial do carpo, palmar longo, flexor superficial dos dedos, flexor longo do polegar, flexor profundo dos dedos I e II e pronador quadrado). O reflexo bicipital pode estar reduzido ou ausente.
- Lesão do cordão medial: o acometimento dos nervos cutâneos mediais do braço e do antebraço, ramos do cordão medial, pode produzir perda sensitiva nas superfícies mediais do braço e do antebraço. Ocorre paralisia/paresia dos músculos inervados pelo nervo ulnar e pela contribuição medial à formação do nervo mediano. Nas lesões proximais do cordão medial, pode haver comprometimento do nervo peitoral medial resultando em paresia da porção esternocostal inferior do músculo peitoral maior e do músculo peitoral menor. O reflexo de flexão dos dedos pode estar diminuído ou ausente.
- Lesão do cordão posterior: há perda sensitiva variável na superfície lateral do braço, área de distribuição do nervo cutâneo lateral do braço; na superfície extensora do braço e do antebraço; e no dorso da mão e dos primeiros quatro dedos. A lesão do cordão posterior provoca disfunção na distribuição dos nervos subescapular (músculos redondo maior e subescapular), toracodorsal (músculo grande dorsal), axilar (músculos deltoide e

redondo menor) e radial (músculos tríceps, ancôneo, parte do braquial, braquiorradial, extensor radial longo do carpo, supinador, extensor radial curto do carpo, extensor dos dedos, extensor do dedo mínimo, extensor ulnar do carpo, abdutor longo do polegar, extensor longo do polegar, extensor curto do polegar e extensor do índex). Assim, a lesão do cordão medial provoca paresia/paralisia da rotação interna do úmero (nervo subescapular), da abdução do braço (nervo axilar), do latíssimo do dorso (nervo toracodorsal) e da extensão do cotovelo, do punho, dos dedos e da supinação do antebraço (nervo radial). O acometimento do nervo radial pode provocar ainda discreta perda da força de flexão do cotovelo. Quando as fibras do nervo radial são acometidas, os reflexos tricipital e radial tornam-se diminuídos ou ausentes.

Plexo lombossacral

A plexopatia lombossacral é caracterizada por dor e déficits sensitivos e motores na distribuição dos múltiplos nervos dos membros inferiores. A maioria das lesões acomete primariamente os segmentos lombares ou os segmentos sacrais. Didaticamente, essas lesões podem ser divididas em:

- Lesão de todo o plexo: esse tipo de lesão é raro e geralmente incompleto. Resulta em paralisia/paresia, hiporreflexia/arreflexia e distúrbio sensitivo de todo o membro inferior acometido.
- Lesão do plexo lombar: resulta geralmente em lesões incompletas. Quando todo o plexo lombar é comprometido, o paciente pode apresentar perda sensitiva na região inguinal e sobre os órgãos genitais (nervos iliohipogástrico, ilioinguinal e genitofemoral), nas superfícies lateral, anterior e medial da coxa (nervos cutâneo lateral da coxa, femoral e obturatório, respectivamente) e sobre o aspecto medial da perna (nervo safeno). Atrofia e paresia ocorrem predominantemente na distribuição do nervo femoral, com consequente comprometimento da flexão da coxa, da extensão da perna, da rotação externa da coxa e da adução da coxa. Os reflexos patelar e cremastérico podem estar diminuídos ou ausentes.
- Lesão do plexo sacral: esse tipo de lesão também é geralmente incompleto, resultando em apresentação clínica variável de acordo com os elementos comprometidos. Quando todo o plexo sacral é lesado, o paciente pode apresentar sensibilidade comprometida na área de distribuição do nervo isquiático (superfície externa da perna e do dorso do pé, região plantar e aspecto interno do pé) e na distribuição do nervo cutâneo posterior da coxa (superficie posterior da coxa e fossa poplítea). O comprometimento motor é decorrente do acometimento dos nervos glúteo superior, glúteo inferior e isquiático. O envolvimento dos dois primeiros nervos resulta em paresia/paralisia da abdução e da rotação interna da coxa e da extensão do quadril, respectivamente. Tanto a flexão quanto a extensão do pé são comprometidas pela lesão do nervo isquiático. Há também fraqueza na flexão do joelho; na eversão, na inversão e flexão do pé; e na extensão e flexão dos dedos. O reflexo aquileu pode estar dimi-

nuído ou ausente e o comprometimento do nervo pudendo pode resultar em dificuldade no controle vesical e anal.

Doenças cirúrgicas dos plexos nervosos

A maioria das lesões cirúrgicas dos plexos nervosos tem origem traumática¹⁹. Outras etiologias incluem compressão, na síndrome do desfiladeiro traumático do plexo braquial, e neoplasias primárias. As lesões traumáticas dos plexos ocasionam graus varáveis de sinais e sintomas e, em alguns casos, são acompanhadas por dor de difícil tratamento. As lesões do plexo lombossacral são mais raras que as do plexo braquial²⁰, motivo pelo qual estas serão abordadas com maior ênfase.

As lesões traumáticas do plexo braquial podem ser abertas (lacerações e feridas penetrantes) ou fechadas (estiramento e compressão)18. A lesão mais comum é a fechada por estiramento, frequentemente provocada por acidente com veículo motorizado de alta velocidade. O fator mais importante na avaliação dessas lesões é a localização: as lesões pré-ganglionares, localizadas proximalmente ao gânglio da raiz dorsal dos nervos espinhais, estão relacionadas à presença de avulsão radicular a partir da medula²¹. A ausência da continuidade do plexo em direção à medula e a consequente inexistência de raiz com fascículos viáveis, a partir da qual seria possível a reconstrução da lesão, orientam o tipo de reparo cirúrgico. As lesões chamadas pós-ganglionares estão localizadas distalmente ao gânglio da raiz dorsal e são relacionadas a melhor prognóstico, uma vez que possibilitam a interposição de enxertos entre a raiz com fascículos viáveis e um coto distal à lesão. Não há nenhum exame que determine com certeza absoluta qual é o tipo da lesão e, muitas vezes, a conduta cirúrgica é definida apenas no momento da cirurgia.

No exame físico, vários sinais são indicativos de lesão proximal ou pré-ganglionar do plexo braquial²². A presença de síndrome de Horner sugere lesão proximal à raiz de T1 e o déficit relacionado à lesão do nervo frênico é forte evidência de lesão proximal à raiz C5. O déficit dos músculos elevador da escápula, romboides e serrátil anterior, que recebem inervação originada antes da constituição dos troncos do plexo braquial, também é sugestivo de lesão proximal.

Os estudos eletrofisiológicos são úteis na avaliação inicial e no acompanhamento dos pacientes portadores de lesões do plexo braquial¹⁹. A eletromiografia e os estudos de condução possibilitam a diferenciação de lesões neuropráxicas das desnervações e podem detectar sinais precoces de reinervação no músculo desnervado. O tempo da realização desses estudos é importante, pois, antes que se tenha completado o processo de degeneração walleriana, com duração de até 3 semanas após o trauma, o registro é prejudicado²¹. Além disso, este é também o período que decorre até que estejam presentes fibrilações nas lesões axoniotméticas e neurotméticas e estudos realizados prematuramente podem não identificar a extensão total da denervação muscular.

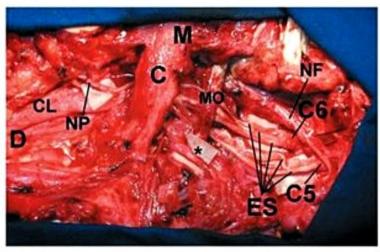
Os exames radiográficos simples de clavícula, ombro, tórax e coluna cervical devem ser realizados de forma rotineira nos pacientes portadores de lesões traumáticas do plexo braquial¹⁹. Esse tipo de avaliação permite o diagnóstico de diversas alterações: fraturas dos processos transversos vertebrais, que podem estar associadas com a avulsão de raízes cervicais; fratura da clavícula, associada mais frequentemente a lesão no nível das divisões do plexo; fraturas da primeira costela, associadas principalmente à lesão vascular e ao tronco inferior; luxação da articulação glenoumeral, que pode ser indicativa de lesão ou no nervo axilar ou no nível dos cordões do plexo braquial; elevação do diafragma ipsilateral à lesão, indicativa de lesão do nervo frênico e que geralmente está associada à avulsão das raízes de C3 a C5.

A mielotomografia cervical é exame útil na identificação de pseudomeningoceles traumáticas, alterações que sugerem mas não confirmam, o diagnóstico de lesão pré-ganglionar¹⁹. Esse exame realizado com cortes finos possibilita, em alguns casos, a visualização das raízes avulsionadas. Assim como a mielotomografia, a ressonância magnética permite a identificação de pseudomeningoceles e também de contusões medulares associadas e edema neural, por meio das imagens obtidas na aquisição T2. A ressonância magnética possibilita a identificação de avulsão radicular em casos específicos¹⁹.

O tempo adequado entre o trauma e a intervenção cirúrgica é fundamental para que o músculo denervado recupere sua função. A reinervação deve ser realizada em até 24 meses após o trauma, já que, após esse período, a chance de se restabelecer a função muscular útil é reduzida por causa da perda axonal, da substituição de tecido muscular por fibrose e das alterações degenerativas que ocorrem na região distal do nervo (Figura 4)22. Aceita-se que a intervenção cirúrgica deva ser realizada 3 a 6 meses após o trauma nos casos de lesões secundárias à tração, com a instituição de fisioterapia precoce para que se preserve a mobilidade articular18. Nesses casos, a presença de evidências clínicas de avulsão radicular contraindica a realização de reconstrução direta e os melhores resultados são obtidos com a utilização de transferências de nervos22. Nesses casos, o coto distal de um nervo cuja função não é fundamental é transposto e suturado com o coto distal de um nervo cuja região proximal apresenta lesão irreparável e possui função mais importante em relação ao nervo doador. Diversos nervos são utilizados nessa técnica e, apesar de os dados disponíveis em literatura permitirem o estabelecimento de conclusões gerais, não há ainda informação suficiente que permita concluir qual é o nervo ideal para se obter melhores resultados com esse procedimento23.

As lesões secundárias aos ferimentos por projéteis de arma de fogo ocasionam, em geral, ferimentos complexos, frequentemente com associação de lesões vasculares. Nesses casos, a cirurgia deve ser realizada após um período de 3 a 4 meses do trauma. As lesões originadas de ferimentos abertos devem ser exploradas o mais precocemente possível.

Além das raízes nervosas, as neoplasias primárias da bainha neural podem acometer os plexos¹⁸. Isso ocorre

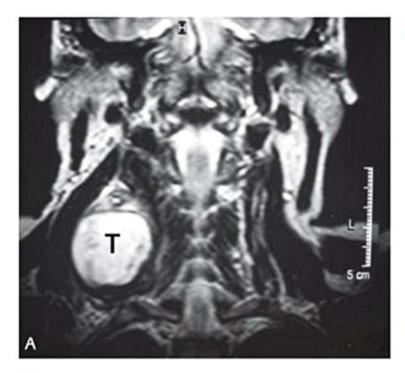


■ Figura 4. Fotografia cirúrgica de paciente submetido à exploração completa do plexo braquial esquerdo. A reconstrução foi realizada a partir das raízes C5 e C6 e do nervo acessório. C: clavícula; CL: cordão lateral do plexo braquial na região infraclavicular; D: distal; ES: enxertos obtidos a partir do nervo sural; M: medial; MO: músculo omo-hióideo; NF: nervo frênico; NP: nervo peitoral; * sutura entre o nervo acessório e o supraescapular.

com cerca de 40% dos tumores de nervos periféricos, principalmente no plexo braquial. Dependendo da localização, o acesso para a cirurgia ocorre por via supraclavicular, infraclavicular ou combinada, nos casos em que há envolvimento mais extenso do plexo. Deve ser dada especial atenção ao isolamento e à identificação de todos os elementos possíveis do plexo. Os elementos envolvidos pelo tumor devem ser identificados e mobilizados, enquanto os não envolvidos, isolados e deslocados.

Nos schwannomas, após essa exposição inicial, realiza-se incisão longitudinal no tumor sobre o epineuro distendido, desde o(s) fascículo(s) de entrada até o(s) de saída. Essa incisão deve ser feita no ponto mais convexo da massa, onde há menor possibilidade de ocorrerem fascículos íntegros, e aprofundada até sua cápsula. Em seguida, por meio de plano cirúrgico geralmente bem definido, a cápsula é dissecada dos fascículos viáveis e do epineuro. Nos polos do tumor, realiza-se uma dissecção intrafascicular até a identificação de um ou dois fascículos de origem tumoral. Esses fascículos são isolados e testados com estimulação e registro. Geralmente, não há passagem de potencial de ação por meio da lesão, o que permite a secção dos fascículos de entrada e saída e a posterior remoção da lesão, em geral em peça única. Uma conduta alternativa nos tumores de grande volume é abrir a cápsula e enuclear parte de seu conteúdo antes de se prosseguir com a dissecção dos fascículos adjacentes à massa (Figura 5).

Em geral, os neurofibromas apresentam dois ou mais fascículos, mais espessos que aqueles encontrados nos schwannomas, entrando e saindo da massa, e um grau de aderência maior entre suas cápsulas e as porções centrais dos tumores. Apesar dessa diferença de envolvimento fascicular, os schwannomas, que crescem extrinsecamente aos fascículos, e os neurofibromas, que se entrelaçam com diversos fascículos de origem, são removidos de forma semelhante.



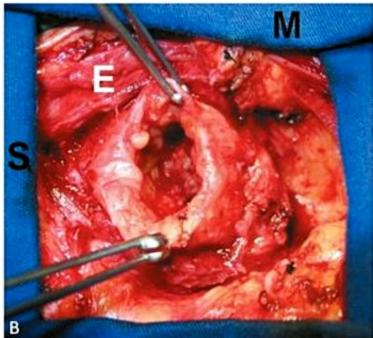


Figura 5. Schwannoma do plexo braquial. (A) Imagem por ressonância magnética em corte coronal, imagem ponderada em T2, identificando tumor (T) em topografia do plexo braquial direito. (B) Fotografia cirúrgica com exposição de volumoso schwannoma na topografia do plexo braquial direito. Foi necessário realizar um esvaziamento tumoral para permitir a sua ressecção. E: músculo estemocleidomastóideo; M: medial; S: superior.

A ressecção dos tumores malignos da bainha neural localizados no plexo braquial varia, dependendo de sua origem e localização. Embora o objetivo do tratamento seja a ressecção completa, isso em geral não é possível sem que haja lesão vascular e graves perdas funcionais. A cirurgia consiste em efetuar a maior ressecção possível com segurança. Isso permite a confirmação do diagnóstico de lesão maligna, a avaliação do grau de invasão de estruturas adjacentes e a programação da próxima etapa do tratamento, que poderá incluir quimioterapia, radioterapia e, em casos selecionados, amputação do membro.

Considerações finais

As doenças cirúrgicas das raízes e dos plexos nervosos constituem grupo heterogêneo no qual se destacam, em termo de frequência, as compressões radiculares, principalmente causadas por hérnias de discos intervertebrais e doenças degenerativas da coluna vertebral, e as lesões traumáticas fechadas do plexo braquial.

Em geral, as manifestações clínicas possibilitam o diagnóstico, e o tratamento cirúrgico deve ser individualizado de acordo com a intensidade dos sintomas, como a presença de déficit sensitivomotor, a ausência de resposta ao tratamento conservador e, nos casos das plexopatias braquiais traumáticas fechadas, a persistência do déficit após período de 3 meses de observação.

Referências bibliográficas

- Awad JN, Moskovich R. Lumbar disc herniations. Surgical versus non surgical treatment. Clin Ortop Rel Res. 2006;443:183-97.
- Frymoyer JW. Back pain and sciatica. N Engl J Med. 1988;318:291-300.
- Hennemann SA, Schumacher W. Hérnia de disco lombar: revisão de conceitos atuais. Rev Bras Ortop. 1994;29:115-26.
- Hunt WE, Miller CA. Management of cervical radiculopathy. Clin Neurosurg. 1986;33:485-9.
- Spurling RG, Scoville WB. Lateral rupture of the cervical intervertebral discs. Surg Gynecol Obstet. 1994;78:350-5.
- Goddard MD, Reid JD. Movements induced by straight leg raising in the lumbosacral roots, nerves and plexus, and in the intrapelvic section of the sciatic nerve. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1965;28:12-8.
- Adams MA, May S, Freeman BJ, Morrison HP, Dolan P. Effects of backward bending on lumbar intervertebral discs. Relevance to physical therapy treatments for low back pain. Spine. 2000;25:431-7.
- Fager CA. Identification and management of radiculopathy. Neuros Clin North Am. 1993:1-12.
- Anderson GB, Deyo RA. History and physical examination in patients with herniated lumbar discs. Spine. 1996;21:10-8.
- Jensen MC, Brant-Zawadzki MN, Obuchowski N, Modic MT, Malkasian D, Ross JS. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. N Engl J Med. 1994;331:69-73.
- Herzog RJ. The radiologic assessment for a lumbar disc herniation. Spine. 1996;21(Suppl.):19-38.
- Nardin RA, Patel MR, Gudas TF. EMG and MRI in the evaluation of radiculopathy. Muscle Nerve. 1999;22:151-5.
- Humphreys SC, Eck JC. Clinical evaluation and treatment options for herniated lumbar disc. Am Fam Physician. 1999;59:575-8.
- Ahn UM, Ahn NU, Buchowski JM, Garrett ES, Sieber AN, Kostuik JP. Cauda equina syndrome secondary to lumbar disc herniation: a meta-analysis of surgical outcomes. Spine. 2000;25:1515-22.
- Vroomen PC, de Krom MC, Wilmink JT, Kester AD, Knottnerus JA. Lack of effectiveness of bed rest for sciatica. N Engl J Med. 1999;340:418-223.
- Wilson-MacDonald J, Burt J, Griffin D, Glynn C. Epidural steroid injection for nerve root compression: a randomized, controlled trial. J Bone Joint Surg. 2005;87:352-5.
- Gibson JN, Grant IC, Waddell G. The Cochrane review of surgery for lumbar disc prolapse and degenerative lumbar spondylosis. Spine. 1999;24:1820-32.
- Kim DH, Cho Y, Tiel RL, Kline DG. Outcomes of surgery in 1019 brachial plexus lesions treated at Louisiana State University Health Sciences Center. J Neurosurg. 2003;98:1005-16.
- Belzberg AJ, Dorsi MJ, Storm PBZ, Moriarity JL. Surgical repair of brachial plexus injury: a multinational survey of experienced peripheral nerve surgeons. J Neurosurg. 2004;101:365-76.
- Lang EM, Borges J, Carlstedt T. Surgical treatment of lumbosacral plexus injuries. J Neurosurg (Spine). 2004;1:64-71.
- Spinner RJ, Shin AY, Bishop AT. Update on brachial plexus surgery in adults. Curr Opin Orthopaed. 2004;15:203-14.
- Bertelli JA, Ghizoni MF. Concepts of nerve regeneration and repair applied to braquial plexus reconstruction. Microsurgery. 2006;26:230-44.
- Merrell GA, Barrie KA, Katz DL, Wolfe SW. Results of nerve transfer techniques for restoration of shoulder and elbow function in the context of a meta-analysis of the English literature. J Hand Surg (Am). 2001;26:303-14.

Transtornos do Sono

Rosa Hasan Rosana S. Cardoso Alves Stella Marcia Azevedo Tavares

SUMÁRIO

Introdução, 297

Sono normal, 297

Sintomas dos transtornos do sono, 298

Métodos de monitorização do sono, 298

Polissonografia, 298

Teste de latências múltiplas do sono, 298

Transtomos do sono, 299

Insônia, 299

Insônia crônica, 300

Insônia aguda, transitória ou de ajustamento, 300

Tratamento, 301

Hipersônias, 303

Hipersônias de origem central, 303

Hipersônias recorrentes, 303

Hipersônia idiopática, 304

Tratamento das hipersônias, 304

Transtomos respiratórios do sono, 304

Apneia obstrutiva do sono no adulto, 304

Síndrome da apneia central do sono, 305

Hipoventilação relacionada ao sono, 306

Tratamento dos transtornos respiratórios do sono, 306

Transtomos do movimento relacionados ao sono, 307

Transtorno dos movimentos periódicos dos membros, 307

Síndrome das pernas inquietas, 307

Bruxismo durante o sono, 309

Transtorno dos movimentos rítmicos durante o sono, 310

Transtomos do ritmo circadiano, 310

Atraso da fase de sono, 310

Avanço da fase de sono, 310

Transtorno do sono do trabalhador em turnos, 310

Parassonias, 311

Parassonias associadas ao sono REM, 311

Parassonias associadas ao sono NREM, 312

Outras parassonias, 313

Referências bibliográficas, 313

Introdução

Os clínicos frequentemente se deparam em seu dia a dia com pacientes com queixas relacionadas ao sono, como insônia, sonolência diurna e roncos. É fundamental diferenciar se essas queixas são relacionadas a um transtorno primário do sono ou a uma condição clínica ou mental, ou, ainda, se representam variações do sono normal. Portanto, diante de queixas de sono alterado, deve-se avaliar o seu significado, pois podem ser sintomas de várias doenças que necessitam de uma investigação adequada para que sejam adotadas as medidas terapêuticas corretas.

Sono normal

O sono é um estado comportamental representado por uma alteração temporária e reversível do nível de consciência e da motricidade. Ainda não se sabe quais são suas funções, havendo indícios de que ele desempenhe um papel na conservação de energia, na homeostase sináptica, na plasticidade neuronal e na consolidação de memória1. Existem dois estados distintos de sono, caracterizados por manifestações eletrofisiológicas observáveis no eletroencefalograma (EEG), no eletroculograma (EOG) e no eletromiograma (EMG): o sono sincronizado ou sono não REM (NREM) e o sono dessincronizado ou sono REM (do inglês, rapid eye movements)2. O sono sincronizado (NREM) caracteriza-se por atividade elétrica cerebral síncrona com elementos gráficos e característicos no EEG, como fusos do sono, complexos K e ondas lentas, sendo dividido em três estágios (N1, N2, N3). O sono REM não é dividido em estágios e caracteriza-se por uma dessincronização eletroencefalográfica com atividade elétrica de baixa amplitude, presença de episódios de movimentos oculares rápidos e atonia muscular. Durante o sono NREM, há redução da atividade do sistema nervoso autônomo (SNA) simpático e aumento do tônus parassimpático, enquanto funções autonômicas, como frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão arterial, permanecem estáveis. Há redução do tônus neuromuscular, e a atividade mental também atinge o seu mínimo, sem sonhos nítidos. O sono NREM pode ser definido como "um estado de relativa inatividade do cérebro em um sistema neuromuscular parcialmente inativo"2. Já no sono REM, o SNA simpático é ativado, com variações de frequências cardíaca e respiratória, pressão arterial, débito cardíaco e fluxo cerebral. Há redução significativa do tônus neuromuscular, além de ereções penianas em homens e sonhos coloridos. O sono REM pode ser definido como "um estado de atividade cerebral (sonhos) em um sistema neuromuscular inativo"².

Os estágios de sono se alternam durante a noite e constituem os ciclos NREM-REM. Em uma noite normal de 8 horas de sono, o sono NREM de ondas lentas predomina na primeira metade da noite, e o sono REM, na segunda metade (Figura 1). Em um adulto jovem saudável, o sono REM ocupa cerca de 25% do tempo total de sono, enquanto o sono NREM é dividido em estágios N1 (3 a 5%), N2 (45 a 55%) e sono de ondas lentas ou estágio N3 (até 25%)³.

Sintomas dos transtornos do sono

Os sintomas mais comumente relatados são "sono ruim", insônia, insatisfação com a qualidade do sono, sonolência excessiva diurna e fenômenos indesejáveis durante o sono. Esses sintomas podem ser decorrentes de um transtorno primário, doenças clínicas sistêmicas ou transtornos psiquiátricos, ou podem ser sinais relacionados com o envelhecimento saudável. A anamnese de sono deve incluir a investigação de vários hábitos e queixas4:

- Avaliação do padrão de sono prévio e atual e dos sintomas ao longo das 24 horas, além da variabilidade em dias de semana, feriados e férias:
- Horário que deita, horário que dorme, horário que acorda, horário que levanta.
- Despertares noturnos: horários e duração; uso de despertador.
 - 2. Insônia:
- Fatores predisponentes, desencadeantes, perpetuantes.
 - Sintomas de pernas inquietas.
 - Sonolência diurna:
 - Início e evolução.

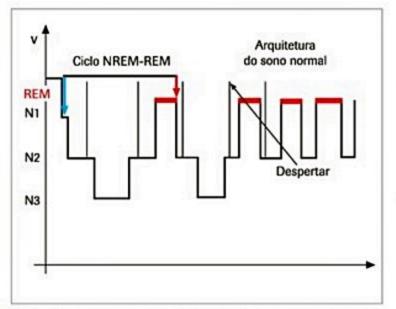


Figura 1. Hipnograma de um jovem adulto mostrando quatro ciclos de sono REM-NREM. Predomínio de sono de ondas lentas (estágio N3) na primeira metade da noite e de sono REM na segunda metade da noite.

- Situações nas quais ela se manifesta (atividades monótonas ou de risco como direção de um veículo etc.).
- Presença de cochilos: duração, horário, se são reparadores, presença de sonhos.
- Cataplexia, paralisia do sono, alucinações hipnagógicas.
 - Presença de ronco e pausas respiratórias.
 - 5. Comportamentos noturnos:
 - Idade de início.
- Horários que ocorrem (logo após adormecer/meio/ final da noite).
 - Frequência.
- Comportamento estereotipado ou não, ferimentos, sonhos, memória para o evento.
 - Fatores desencadeantes.
- Sintomas que possam afetar o sono (movimentos involuntários, rinite, tosse, dispepsia, queimação retroesternal, dispneia, respiração bucal, dor, prurido, parestesias, zumbido).
 - 7. Hábitos de higiene de sono.
- Condições físicas do ambiente de dormir como presença de barulho, luz, ronco do cônjuge.
- Uso de medicamentos: horário da ingestão, dose, relação com padrão de sono.
- Uso de álcool, cafeína, tabaco, drogas ilícitas: horário da ingestão, dose, relação com padrão de sono.
 - Tratamentos já realizados e resultados.

Métodos de monitorização do sono

Polissonografia

A polissonografia (PSG) consiste no registro simultâneo de algumas variáveis fisiológicas durante o sono⁵: EEG, EOG, EMG, eletrocardiograma (ECG), fluxo aéreo (nasal e oral), esforço respiratório toracoabdominal, gases sanguíneos (p. ex., saturação arterial de oxigênio), tumescência peniana, entre outros. Diversos outros parâmetros podem ser avaliados em uma PSG, como latência de sono NREM e REM, eficiência de sono, porcentagem e distribuição dos estágios de sono, número e duração de despertares, índice de microdespertares e de eventos respiratórios e motores, arritmias cardíacas, alteração de gases sanguíneos etc. A avaliação objetiva do padrão de sono com a polissonografia é indicada para diagnosticar e documentar a gravidade de transtornos, como a síndrome da apneia do sono, ou quando há dúvidas diagnósticas.

Teste de latências múltiplas do sono

O teste de latências múltiplas do sono⁵ (TLMS) é um exame que avalia a sonolência diurna de uma forma objetiva. É realizado durante o período diurno, sempre precedido de uma PSG, e consiste em cinco registros poligráficos de 20 minutos cada, obtidos em intervalos de 2 horas. Em cada registro, mede-se o tempo que o paciente demora a adormecer e calcula-se a latência média de sono obtida em todos os registros; um valor inferior a 8 minutos

é considerado sonolência excessiva anormal. Esse teste também tem a finalidade de detectar a presença de sono REM precoce (SOREMP) nos registros diurnos. O TLMS é indicado para avaliar objetivamente a sonolência diurna e para o diagnóstico de narcolepsia.

Transtornos do sono

No Quadro 1, serão descritos os transtornos do sono mais frequentes, seguindo a nova Classificação Internacional dos Transtornos do Sono, de 2014 (CITS)⁶.

Insônia

A insônia é definida como dificuldade persistente de iniciar, manter ou consolidar sono, ou, ainda, sono insatisfatório a despeito de oportunidade adequada para dormir, resultando em consequências negativas diurnas⁶.

Na população adulta, as queixas de sono entre os adultos com insônia incluem tipicamente dificuldade para iniciar ou manter o sono, preocupações com longos períodos de vigília noturna, quantidade insuficiente de sono ou má qualidade do sono. Insônia em crianças é relatada por seus cuidadores, sendo caracterizada por resistência na hora de dormir, despertares noturnos frequentes e/ou uma incapacidade de dormir sozinho(a). Sintomas diurnos tipicamente incluem fadiga, diminuição do humor ou irritabilidade, mal-estar geral e comprometimento cognitivo⁶.

Entre os adultos, insônia crônica pode prejudicar o funcionamento social ou profissional e reduzir a qualidade de vida, enquanto em crianças pode levar a mau desempenho escolar, déficit de atenção e distúrbios de comportamento. Em alguns pacientes, os sintomas físicos, como tensão muscular, palpitações ou dor de cabeça, podem ser atribuídos à insônia. Nas formas mais graves, há risco aumentado de acidentes com veículos e de trabalho, bem como transtornos psiquiátricos e cardiovasculares.

A insônia muitas vezes acompanha comorbidades médicas, transtornos mentais e outros distúrbios do sono. Também pode surgir em associação com uso, abuso ou exposição a determinadas substâncias. Apesar dos diferentes fatores causais associados ao transtorno de insônia, a apresentação clínica em termos de sintomas é semelhante, bem como as consequências relacionadas ao transtorno de insônia crônica.

A associação de sintomas de insônia crônica e transtornos mentais, principalmente depressão e ansiedade, é bem comprovada⁷. Insônia crônica é uma comorbidade em cerca de 90% dos casos de transtornos mentais mais graves. Em alguns casos de insônia associada à depressão, os sintomas de sono são a queixa principal e são mais significativos do que os sintomas depressivos subjacentes, levando o portador, pela queixa de insônia, a buscar tratamento médico; nos casos de ansiedade e insônia, os sintomas de sono são simultâneos; e, nos casos de depressão, a insônia pode preceder seus sintomas.

Quadro 1. Classificação Internacional dos Transtomos do Sono de 2014⁶

- 1. Insônia
- Transtorno de insônia crônica
- Insônia aguda
- Outras insônias
- Sintomas isolados e variantes da normalidade Tempo excessivo na cama Dormidor curto
- 2. Distúrbios respiratórios do sono
- Apneia obstrutiva do sono Adulto Criança
- Síndromes da apneia central

Apneia central do sono com respiração de Cheyne-Stokes Apneia central do sono decorrente de doença clínica sem respiração de Cheyne-Stokes

Apneia central do sono, decorrente de alta altitude com respiração periódica

Apneia central do sono decorrente de medicação ou substância Apneia central do sono primária

Apneia central do sono primária da infância

Apneia central do sono primária do prematuro

Apneia central do sono decorrente do tratamento (treatmenternerged)

- Transtornos da hipoventilação relacionada ao sono
 Síndrome da obesidade-hipoventilação
 Síndrome da hipoventilação alveolar congênita
 Hipoventilação central de início tardio com disfunção hipotalâmica
 Hipoventilação alveolar central idiopática
 Hipoventilação decorrente de medicação ou substância
 Hipoventilação decorrente de doença médica
- Transtorno de hipoxemia relacionado ao sono Hipoxemia relacionada ao sono
- Sintomas isolados e variantes da normalidade Ronco
 Catatrenia
- 3. Hipersônias de origem central
- Narcolepsia tipo 1
- Narcolepsia tipo 2
- Hipersônia idiopática
- Síndrome de Kleine-Levin
- Hipersônia decorrente de doença médica
- Hipersônia decorrente de uso de medicação ou substância
- Hipersônia associada a transtorno psiquiátrico
- · Síndrome do sono insuficiente
- Sintomas isolados e variantes da normalidade Dormidor longo
- 4. Transtomos do ritmo circadiano
- Transtorno do atraso da fase de sono
- Transtorno do avanço da fase de sono
- Transtorno do ritmo sono-vigília irregular
- Transtorno do ritmo sono-vigilia não 24 horas

(continue)

Quadro 1. Classificação Internacional dos Transtomos do Sono de 2014* (continuação)

- Transtorno do trabalho em turno
- Transtorno do fuso horário (jet-lag)
- Transtorno do ritmo circadiano sono-vigília não especificado
- 5. Parassonias
- Parassonias relacionadas ao sono NREM Transtornos do despertar (de sono NREM)
 Despertares confusionais
 Sonambulismo

-

Terror notumo

Transtorno alimentar relacionado ao sono

- Parassonias relacionadas ao sono REM Transtorno comportamental do sono REM Paralisia do sono isolada recorrente Transtorno do pesadelo
- Outras parassonias
 Síndrome da cabeça explodindo
 Alucinações relacionadas ao sono
 Enurese do sono
 Parassonia decorrente de doença médica
 Parassonia decorrente de medicação ou substância
 Parassonia não especificada
- Sintomas isolados e variantes da normalidade Sonilóquio
- 6. Transtornos do movimento relacionados ao sono
- Síndrome das pernas inquietas
- Transtorno dos movimentos periódicos dos membros Căibras das pernas relacionadas ao sono
- Bruxismo relacionado ao sono
- Transtorno do movimento rítmico relacionado ao sono
- Miocionia benigna do sono da infância
- Transtorno do movimento relacionado ao sono decorrente de doença médica
- Transtorno do movimento relacionado ao sono decorrente de medicação ou substância
- Transtorno do movimento relacionado ao sono não especificado
- Sintomas isolados e variantes da normalidade
 Mioclonia fragmentar excessiva
 Tremor hipnagógico do pé e ativação muscular alternante dos pés
 Abalos hípnicos (sleep-starts)
- 7. Outros transtomos do sono

Apéndice A

- Insônia familiar fatal
- Epilepsia relacionada ao sono
- Cefaleias relacionadas ao sono
- Laringoespasmo relacionado ao sono
- Refluxo gastroesofágico relacionado ao sono
- Isquemia miocárdica relacionada ao sono

Apéndice B

Codificação do CID-10 para transtomos do sono induzidos por substância

Insônia crônica

Os critérios diagnósticos de acordo com a terceira edição da CITS⁶ são descritos a seguir. Devem estar presentes (A a F):

A. Queixa do paciente ou relato de familiar/cuidador de um ou mais dos seguintes:

- 1. Dificuldade de iniciar o sono.
- 2. Dificuldade de manter o sono.
- Despertar antes do horário desejado.
- Resistência para ir para a cama em um regime adequado e regular.
- Dificuldade de adormecer sem a intervenção de terceiros.
- B. Queixa do paciente ou relato de familiar/cuidador de uma ou mais consequências relacionadas à dificuldade de dormir:
 - 1. Fadiga/mal-estar.
 - Prejuízo na atenção, concentração ou memória.
- Prejuízo no desempenho acadêmico e profissional, e nas relações social e familiar.
 - Distúrbios do humor/irritabilidade.
 - Sonolência diurna.
- Problemas comportamentais (p. ex., hiperatividade, impulsividade, agressão).
 - Redução na motivação, energia, iniciativa.
 - Propensão a erros e acidentes.
 - Preocupações com o sono.
- C. As queixas não podem ser relacionadas a oportunidade inadequada (tempo de sono restrito) ou circunstâncias inadequadas para que ele ocorra.
- D. O distúrbio de sono e suas consequências diurnas ocorrem pelo menos três vezes por semana.
- E. O distúrbio de sono e suas consequências diurnas devem estar presentes por 3 meses.
- F. O distúrbio de sono e suas consequências diurnas não podem ser melhor explicados por outro transtorno do sono.

Cerca de 10% da população preenche critérios para insônia crônica⁶.

Insônia aguda, transitória ou de ajustamento

O que caracteriza essa forma de insônia é a presença de sintomas agudos de insônia secundários a um fator precipitante causal claramente identificável em uma pessoa com sono previamente normal e sem queixas de insônia. O quadro clínico deve necessariamente durar alguns dias ou, no máximo, 3 meses. A prevalência é de 15 a 20%, sendo mais comum em mulheres e em idosos⁶.

O fator precipitante pode ser um estresse psicológico ou físico (p. ex., demissão de trabalho, prova, vestibular, viagem, diagnóstico de uma doença médica, hospitalização ou ambiente de sono desconfortável).

A insônia aguda naturalmente é resolvida com a suspensão do fator precipitante ou com a adaptação ao estresse. Indivíduos suscetíveis a desenvolver insônia aguda apresentam um padrão de hiperalerta semelhante a pacientes com insônia crônica, ao passo que pessoas não suscetíveis ao estresse não apresentam marcadores de hiperalerta. Esses achados levantam a hipótese de que o tratamento precoce da insônia transitória previne o desenvolvimento da insônia crônica e de outras comorbidades em populações suscetíveis.

O diagnóstico clínico é realizado pela história do paciente e os achados polissonográficos são inespecíficos.

Tratamento

Não existe um tratamento único que seja efetivo para todos os pacientes com insônia, em razão do grau de heterogeneidade da insônia crônica⁸.

Tratamento cognitivo-comportamental

O conjunto de medidas de higiene e restrição de sono, técnicas de relaxamento, intenção paradoxal, controle de estímulo e psicoterapia cognitiva é denominado tratamento cognitivo-comportamental (TCC). Ele apresenta resultados positivos subjetivos e polissonográficos em longo prazo para insônia psicofisiológica. Cerca de 70 a 80% dos pacientes com insônia crônica se beneficiam dessa modalidade de tratamento e aproximadamente 20 a 30% tornam-se assintomáticos?

Medidas de higiene de sono

As medidas de higiene do sono (Quadro 2) são necessárias, mas raramente são suficientes para o tratamento da insônia cônica. Elas incluem:

- Controle temporal: o paciente deve sair da cama no mesmo horário de manhã todos os dias, independentemente de quanto tempo de sono foi obtido durante a noite. O objetivo é estabilizar variações nos horários de adormecer e acordar. Deve evitar cochilos e manter horários regulares de refeições.
- Ambiente de sono: o ambiente de dormir deve ter uma cama confortável, nível adequado de ruído, temperatura adequada, controle de partículas (pó) e não deve ter animais domésticos.
- Uso de substâncias: evitar bebidas cafeinadas estimulantes como café, chá, chocolate e refrigerantes, por cerca de 8 horas antes de dormir. Deve-se evitar excesso de líquidos antes de dormir para não causar necessidade de ir ao banheiro durante a noite. Sabe-se que a nicotina dificulta o início do sono e causa despertares noturnos por abstinência durante a noite; e o álcool induz a fragmentação do sono.
- Exposição à luz solar: exposição à luz natural no início da manhã, associada a atividade física, contribui para a consolidação do ritmo de sono e vigília e melhora a qualidade e a quantidade de sono em pacientes com insônia psicofisiológica.
- Exercícios físicos: exercícios físicos leves a moderados 5 a 6 horas antes de deitar, ao ar livre, de preferência sob exposição da luz solar, podem melhorar a qualidade do sono.

Quadro 2. Recomendações para higiene do sono

Deitar quando estiver sentindo sono

Evitar bebidas com cafeína

Evitar álcool no mínimo 6 horas antes de dormir

Evitar refeições pesadas antes de dormir

Evitar cochilos durante o dia

Fazer exercícios físicos no máximo 4 a 6 horas antes de deitar (de preferência ao ar livre)

Procurar exposição à luz solar logo após levantar

Tomar banho morno antes de dormir

Não usar relógio ou despertador no seu ambiente de dormir

Reservar o ambiente de sono para o ato de dormir

Se não conseguir dormir, levantar-se depois de 20-30 minutos e procurar atividade relaxante até sentir sono

Manter horários regulares para dormir e acordar, mesmo nos finais de semana

Restrição de sono

O objetivo dessa medida é consolidar o sono por meio da restrição do tempo que o paciente permanece na cama, ajustado ao número de horas de sono por noite. Esse programa é realizado com o uso de um diário de sono: inicialmente, registra-se 1 semana de rotina habitual pré-tratamento (horário de dormir e acordar, latência de sono, tempo estimado de sono) e depois é calculado quanto tempo de sono realmente ocorre. Por exemplo, se o paciente fica 8 horas na cama, mas dorme 6 horas, ele deve permanecer na cama no máximo 6 horas. Após 7 a 10 dias de restrição de sono, o paciente deve aumentar a quantidade de sono em 15 minutos a cada noite, desde que durma efetivamente pelo menos 85% do tempo que passa na cama. O tempo na cama não deve ser menor do que 4 horas para evitar sonolência diurna excessiva.

A restrição de sono diminui a tensão e a expectativa antes de dormir⁹.

Controle de estímulo

O objetivo do controle de estímulo é associar o quarto com um início rápido do sono, eliminando cognições incompatíveis com o sono, como preocupar-se com eventos do dia ou planejar as tarefas do dia seguinte na hora de dormir⁹. De modo geral, as seguintes instruções devem ser dadas para o paciente:

- Deitar apenas quando estiver com sono.
- Usar a cama e o quarto somente para dormir e para a atividade sexual.
- Caso sinta-se incapaz de dormir, levantar da cama depois de 10 minutos e ir para outro ambiente; ficar fora da cama e só retornar novamente para dormir.

Técnicas de relaxamento

Essa modalidade abrange duas técnicas, denominadas relaxamento cognitivo e relaxamento somático, com o objetivo de reduzir o estado de tensão e ansiedade nos pacientes com insônia psicofisiológica. Relaxamento cognitivo inclui meditação, relaxamento visual com manipulação de imagens, ioga e hipnose. O relaxamento somático inclui relaxamento muscular progressivo, exercícios respiratórios, treinamento autogênico, biofeedback e dessensibilização.

Psicoterapia cognitiva

A psicoterapia cognitiva aborda de uma forma objetiva algumas atitudes disfuncionais em relação ao sono, como:

- Falsas crenças a respeito das consequências da insônia.
- Sensação de que é impossível controlar e prever noites de insônia.
- Crenças irreais sobre as necessidades de sono (p. ex., mais de 8 horas etc.).
- Crenças errôneas sobre manobras para melhorar o sono e o bem-estar diurno (p. ex., mais tempo deitado que o necessário).

A combinação de tratamento comportamental e farmacológico com hipnóticos é superior ao tratamento farmacológico isolado. A farmacoterapia é mais eficiente nas primeiras semanas, enquanto o tratamento comportamental é mais eficiente em longo prazo⁹.

Tratamento farmacológico

Agentes hipnóticos

Os hipnóticos são os agentes mais utilizados para insônia até o presente momento. São agentes sedativos, que facilitam o início e/ou a manutenção do sono noturno. Existem dois tipos de medicação hipnótica: os benzodiazepínicos (BZD), disponíveis no mercado desde 1960, e os agentes agonistas do receptor GABA-A (drogas Z), que foram desenvolvidos a partir do final da década de 1980. Os dois tipos de agentes são agonistas no complexo receptor do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GA-BA-A), que promovem inibição sináptica em diversas regiões do sistema nervoso central (SNC). Os hipnóticos (BZD) e os hipnóticos agonistas gabaérgicos se ligam ao receptor GABA-A pós-sináptico, aumentando a intensidade e a duração dos efeitos inibitórios do GABA endógeno.

O uso do agente hipnótico tem como objetivo induzir o sono, aliviar os sintomas e melhorar o rendimento e o bem-estar no dia seguinte. Deve ser restrito idealmente a 3 dias ou até 4 semanas. Contudo, na prática clínica, é comum a ocorrência de situações de uso crônico de hipnóticos, principalmente nos casos de insônia associada a transtornos psiquiátricos ou outras doenças crônicas⁸.

Hipnóticos agonistas do receptor GABA

Existem três classes de hipnóticos não benzodiazepínicos: ciclopirrolonas (zopiclona e seu isômero eszopiclona), zolpidem (imidazopiridina) e zaleplona. Os agentes disponíveis no Brasil, no momento, são:

 Zolpidem: indicado para insônias iniciais por possuir uma meia-vida curta (1,5 a 2,5 horas). Pode ser usado de forma contínua ou intermitente (quando necessário). O zolpidem possui menor grau de dependência e tolerância em comparação aos BZD, quando usado nas doses e na duração de tratamento recomendado. Pode ser usado cronicamente, mantendo sua eficácia e segurança. As apresentações no Brasil incluem liberação imediata por via oral (10 mg), liberação controlada por via oral (6,25 e 12,5 mg) e comprimido sublingual (5 mg). As doses recomendadas são de 5 a 10 mg ao deitar.

■ Zopiclona (7,5-15 mg): promove efeitos comparativamente semelhantes aos dos BZD, mas podem causar gosto amargo e boca seca, enxaquecas, náusea, sonolência e pesadelos ao despertar. Apresenta potencial de dependência, abuso e alterações cognitivas semelhantes ao dos BZD⁸.

Hipnóticos benzodiazepínicos

Triazolam, midazolam e oxazepam são agentes BZD de rápido início de ação e meia-vida curta (1 a 3 horas), sendo especialmente úteis em casos de insônia inicial. Hipnóticos BZD de meia-vida intermediária (10 a 20 horas), como estazolam, flunitrazepam, diazepam, clonazepam e temazepam, são drogas para insônia intermediária ou terminal.

Antidepressivos

Apesar de os antidepressivos serem potenciais agentes terapêuticos para o tratamento da insônia, não há estudos documentando sua eficiência, segurança e tempo de uso. Sugere-se que a farmacoterapia da insônia psicofisiológica com antidepressivos deve ser realizada por pelo menos 12 meses após se ter alcançado a remissão completa dos sintomas diurnos e noturnos de insônia⁸.

- Agentes tricíclicos: antidepressivos tricíclicos, como amitriptilina, doxepina e imipramina, apresentam efeitos sedativos intensos em virtude do perfil anti-histamínico e anticolinérgico e pelo bloqueio dos receptores serotoninérgicos 5HT_{2A} e 5HT_{2C}. Os antidepressivos tricíclicos sedativos aumentam a latência do sono REM e reduzem a quantidade de sono REM, o sono de ondas lentas, o número e a duração dos despertares e a latência de sono.
- Trazodona: possui efeitos sedativos determinados por suas ações anti-histaminérgica e antagonista do receptor alfa-adrenérgico-1 e por efeito antagonista dos receptores 5TH_{2A} e5TH_{2C} serotoninérgicos, levando também à redução da ansiedade sem efeitos anticolinérgicos. A trazodona melhora os sintomas subjetivos e os parâmetros polissonográficos objetivos, com aumento do tempo de sono, redução do tempo de vigília e redução a latência de sono. Hipotensão postural é um efeito colateral que ocorre mais comumente na terceira idade. A dose recomendada é de 25 a 100 mg próximo ao horário de dormir.
- Mirtazapina: é um antagonista dos receptores 5TH_{2A} e 5TH_{2C} serotoninérgicos, bloqueador da recaptação da noradrenalina e anti-histamínico H₁, com efeitos sedativos e ansiolíticos. Deve ser utilizada em doses de 7,5 a 15 mg/dia para a obtenção dos efeitos sedativos. Ganho de peso é um fator limitante dessa medicação.

Hipersônias

Hipersônias de origem central

Narcolepsia

A narcolepsia é um distúrbio neurológico crônico de causa genética autoimune que é desencadeado por uma disfunção da neurotransmissão das hipocretinas e com associação ao antígeno HLA DQB1 *6026.10. Os sintomas diagnósticos são sonolência excessiva crônica e cataplexia. As manifestações inespecíficas de sono REM são alucinações hipnagógicas, paralisia do sono e sono noturno fragmentado 6.10. Os cinco sintomas expostos constituem a pêntade característica da narcolepsia. A narcolepsia se inicia por volta dos 15 aos 25 anos de idade, sendo rara antes dos 5 anos de idade. Sua prevalência é de 0,018 a 0,040% da população geral, com discreto predomínio no sexo masculino e igualmente distribuída em todos os grupos étnicos 11.

A sonolência excessiva é a queixa de apresentação em 95% dos casos, sendo intensa, incapacitante, crônica e não progressiva. Costuma ser persistente ao longo do dia, mas também pode se manifestar com ataques súbitos e incontroláveis de sono. Os cochilos, mesmo de curta duração, são reparadores, levando à redução temporária da sonolência por períodos variáveis de horas. É frequente o relato de sonho nesses cochilos diurnos. Casos com sonolência excessiva diurna mais intensa podem cursar com comportamentos automáticos e amnésia.

A cataplexia é o sintoma mais específico e, portanto, patognomônico da narcolepsia, podendo ser o sintoma inicial em 6 a 10% dos casos. Do ponto de vista clínico, é caracterizada como uma perda súbita total ou parcial do tônus da musculatura voluntária (há preservação da musculatura ocular e respiratória) desencadeada geralmente por emoções positivas, principalmente riso, alegria, surpresa e, menos comumente, por raiva. O acometimento muscular é sempre bilateral. A consciência é preservada durante o episódio de cataplexia e há recuperação imediata do controle motor ao final do ataque.

Alucinações hipnagógicas, paralisia do sono e sono noturno fragmentado são denominados sintomas auxiliares e não são específicos de narcolepsia, podendo estar presentes em voluntários normais ou em outros transtornos do sono. Alucinações hipnagógicas são sonhos que ocorrem na transição vigília-sono, acompanhadas por cognições de medo-terror, às vezes com fenômenos visuais e auditivos. A paralisia do sono caracteriza-se por uma incapacidade total para se mover ou falar, ocorrendo com mais frequência no início do sono ou ao despertar. Os episódios podem durar de 1 a 10 minutos, terminando subitamente após esforço mental ou por alguma estimulação sensorial externa. Alucinações hipnagógicas e paralisia do sono ocorrem em 40 a 80% dos narcolépticos, podendo diminuir ou desaparecer com a idade. A apresentação isolada de paralisia do sono ou alucinações hipnagógicas não constitui diagnóstico de narcolepsia. Paralisia do sono isolada ou familiar ocorre em 5 a 10% da população normal, inicia-se na adolescência e ocorre em associação com sono irregular, privação de sono, uso de álcool e de drogas¹¹.

O diagnóstico correto de narcolepsia é importante em razão do tratamento crônico com agentes estimulantes.

De acordo com a CITS⁶, pode-se classificar a narcolepsia em dois subtipos:

- Narcolepsia tipo 1: presença de sonolência excessiva associada a cataplexia; no líquido cefalorraquiano (LCR), os níveis de hipocretina 1 estão abaixo de 110 pg/mL. Esse tipo de narcolepsia está associado ao HLA DQB1 *0602.
- Narcolepsia tipo 2: não há cataplexia e/ou não há deficiência de hipocretina no LCR, sendo imperativa a realização de TLMS para o diagnóstico.

Avaliação neurofisiológica da narcolepsia

A avaliação neurofisiológica é constituída por polissonografia e, no dia seguinte, TLMS. A polissonografia complementa o diagnóstico diferencial com a eventual presença de outros transtornos ou achados do sono, como apneia do sono ou transtorno comportamental de sono REM. As latências de sono NREM e REM são curtas, há aumento do número de transições entre os estágios de sono e vigília, aumento de tempo acordado após o início do sono e aumento de estágio N1.

O TLMS é diagnóstico para narcolepsia (tipos 1 e 2) quando a latência média de sono é menor ou inferior a 8 minutos e há registro de dois SOREMP (ou um SOREMP somado a um primeiro ocorrendo na polissonografia realizada na noite anterior)^{6,11}.

Imunogenética e tipagem HLA

Noventa a 100% dos casos de narcolepsia tipo 1 são positivos para antígeno HLA DQB1 *0602. Essa associação está presente em todos os grupos étnicos e etários. Por outro lado, cerca de 25% dos caucasianos, 38% dos afro-americanos, 12% dos japoneses da população geral e apenas 30 a 50% dos pacientes com narcolepsia tipo 2 são HLA-positivos para o antígeno HLA DQB1 *0602°. Portanto, a tipagem HLA possui uma baixa especificidade para casos de narcolepsia tipo 2^{6,11}.

Dosagem de hipocretinas no liquor

Níveis de hipocretina tipo 1 no LCR menores que 110 pg/mL apresentam especificidade de 99% e sensibilidade de 87% para casos de narcolepsia tipo 1 com antígeno de histocompatibilidade HLA DQB1 *0602 positivo¹¹.

Hipersônias recorrentes

Síndrome de Kleine-Levin

A síndrome de Kleine-Levin (SKL) típica cursa com surtos de hipersônia e sintomas associados, ocorrendo em ciclos que duram entre 3 e 80 dias, com uma média de 13 dias, e podendo ocorrer até dez episódios por ano, com intervalos de 6 a 10 meses¹². A SKL é uma doença rara e autolimitada, que se inicia na adolescência e desaparece antes dos 25 a 30 anos de idade. Os surtos se desenvolvem em horas e são precedidos por pródromos como fadiga ou cefaleia. Durante a fase crítica, os períodos de sono têm 16 a 18 horas de duração e o paciente acorda geralmente para comer e para necessidades fisiológicas. Alterações como confusão mental e alucinações comportamentais com hipersexualidade podem ocorrer durante os surtos.

Hipersônia idiopática

Transtorno de etiologia e prevalência desconhecida, a hipersônia idiopática é caracterizada por sonolência excessiva crônica, intensa e incapacitante. O período de sono principal é próximo do normal, entre 8 e 10 horas de duração, sem despertares e caracteristicamente não restaurador. Os cochilos são longos, durando de 3 a 4 horas, e classicamente não reparadores. Há grande dificuldade para despertar após o período principal de sono ou os cochilos, podendo ocorrer confusão mental ou embriaguez do sono. Não há fenômenos de sono REM, como paralisia do sono, alucinações hipnagógicas ou cataplexia, como na narcolepsia. A sonolência causa prejuízos neurocognitivos, comportamentos automáticos e acidentes.

A hipersônia idiopática se inicia na segunda década de vida e raramente ocorre na infância ou na idade adulta. A polissonografia demonstra sono noturno normal ou prolongado, sem despertares e com aumento de sono de ondas lentas⁷. O TLMS revela latências curtas de sono entre 5 e 8 minutos sem a presença de sono SOREMP^{6,10}.

Tratamento das hipersônias

O tratamento sintomático da narcolepsia é multifatorial e emprega apoio psicossocial, abordagens comportamentais, drogas estimulantes do SNC e antidepressivos para suprimir os fenômenos de sono REM (cataplexia, paralisia do sono e alucinações hipnagógicas)¹³.

O tratamento da hipersônia idiopática é semelhante ao da narcolepsia, em que são utilizados agentes estimulantes^{13,14}.

Tratamento comportamental

O paciente deve manter horários constantes para dormir e acordar; e evitar álcool, sedativos, abuso e abstinência de cafeína e privação de sono. Programação de cochilos durante o dia melhora significativamente o nível de alerta, e um cochilo de manhã e outro à tarde, após o almoço, produzem os melhores resultados e possibilitam redução da dose de estimulantes.

Medidas de higiene do sono representam um papel importante no manejo da doença, mas a maioria dos pacientes requer tratamento farmacológico para alívio da sonolência diurna¹³. Apoio psicológico é essencial, e paciente e familiares devem ser orientados sobre a condição.

Tratamento farmacológico

Estimulantes para a sonolência excessiva

O controle da sonolência diurna é importante para a melhora da qualidade de vida e a redução de riscos relacionados com condução de veículos e máquinas. Os agentes utilizados para sonolência excessiva são os estimulantes psicomotores do SNC¹⁴.

As anfetaminas aumentam a neurotransmissão aminérgica por aumento da liberação de dopamina das vesículas pré-sinápticas e pelo bloqueio da recaptação de dopamina e noradrenalina nos circuitos meso-córtico-límbico e locus ceruleus-córtex¹⁴. Os efeitos colaterais simpaticomiméticos periféricos das anfetaminas são taquiarritmias, hipertensão arterial, tremor fino, sudorese e cefaleia, e as complicações psiquiátricas são ansiedade, agitação, irritabilidade, anorexia, psicose, alucinações e tiques. O metilfenidato atua de maneira semelhante às anfetaminas, com menores efeitos colaterais. Esse agente apresenta início de ação em 2 horas e meia-vida de 3 a 5 horas, por vezes requerendo mais de uma dose ao dia; também existem apresentações de liberação lenta de 18 até 54 mg por dose, limitando o uso para uma vez ao dia.

A modafinila é classificada como um estimulante atípico, porque atua de uma forma distinta dos estimulantes psicomotores tradicionais, aumentando a neurotransmissão noradrenérgica e dopaminérgica por inibição
da proteína da recaptação da dopamina e da noradrenalina. Não causa efeitos autonômicos periféricos indesejados, agitação locomotora, tolerância e/ou dependência¹⁴.
Apresenta uma meia-vida mais longa (12 a 14 horas) do
que os estimulantes tradicionais. Em geral, deve-se individualizar os horários e as dosagens das medicações estimulantes, sendo que as doses utilizadas variam entre 100
e 400 mg em uma única tomada matinal ou divididas em
duas vezes.

Tratamento da cataplexia, paralisia do sono e alucinações hipnagógicas

Os antidepressivos noradrenérgicos e serotoninérgicos são eficientes no tratamento da cataplexia e dos fenômenos REM (paralisia do sono e alucinações hipnagógicas). Antidepressivos tricíclicos, como clomipramina (25-200 mg/dia), imipramina (10-100 mg/dia) e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina, como venlafaxina (75-225 mg/dia), são clinicamente eficientes. O antidepressivo inibidor da recaptação de noradrenalina, reboxetina (2-10 mg/dia), é o agente mais eficiente no tratamento da cataplexia. Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, como a fluoxetina (20-80 mg/dia), a paroxetina (20-40 mg/dia) e a sertralina (50-150 mg/dia), são menos eficientes¹³.

Transtornos respiratórios do sono

Apneia obstrutiva do sono no adulto

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma doença crônica, progressiva e incapacitante de alta prevalência e altas morbidade e mortalidade cardiovasculares¹⁵. É definida como uma síndrome causada por pausas respiratórias associadas a despertares do sono e quedas intermitentes na saturação arterial de oxigênio (hipóxia intermitente). As pausas respiratórias são definidas como uma parada (apneia) ou redução parcial (hipopneia) do fluxo de ar pela vias aéreas superiores (VAS) com duração mínima de 10 segundos, registradas durante o sono.

A prevalência da AOS varia de 2 a 4% na população geral. O aumento da prevalência da obesidade e o envelhecimento da população colaboram diretamente com o aumento longitudinal da prevalência da AOS nos dois sexos. O sexo masculino é duas a três vezes mais afetado que o feminino antes da menopausa por causa do perfil hormonal, da distribuição adiposa do tronco e do pescoço nos homens. Contudo, a prevalência de AOS no sexo feminino após a menopausa sem a reposição hormonal torna-se semelhante ao que acontece com o sexo masculino. O perfil típico de quem apresenta AOS é homem obeso, de pescoço curto, entre 40 e 60 anos, com alterações craniofaciais. A AOS no sexo feminino, antes da menopausa, está associada a grau mais acentuado de obesidade e alterações anatômicas de VAS. Assim, os fatores de risco para a AOS incluem: ser do sexo masculino ou estar na menopausa; obesidade visceral; alterações craniofaciais e de VAS; idade acima dos 60 anos; e história familiar.

O principal sintoma noturno da AOS é o ronco, presente em cerca de 90% dos casos, sendo mais intenso e mais frequente no sexo masculino. O ronco habitualmente piora com a idade, o peso e a ingestão de álcool. A sonolência excessiva é o principal sintoma diurno, sendo determinada pelo número de despertares breves relacionados ao término das pausas respiratórias e pela redução do tempo total de sono. A sonolência excessiva diurna causa déficits neurocognitivos (memória, atenção e execução de tarefas), prejuízos na qualidade de vida e aumento de acidentes na condução de veículos e na operação de máquinas. Sua prevalência é maior no sexo masculino em comparação ao feminino, podendo persistir, apesar do tratamento efetivo, nos pacientes mais graves¹⁵.

Má qualidade do sono, sonolência excessiva, fadiga, déficits neurocognitivos e ronco alto podem causar desajustes socioprofissionais e redução nos índices de qualidade de vida, desencadeando sintomas depressivos e de ansiedade. Outros achados diurnos e noturnos associados com a AOS são hipertensão arterial sistêmica, cefaleia matinal, alterações tireoidianas e menstruais, redução de libido e impotência sexual, resistência à insulina e intolerância à glicose, refluxo gastroesofágico, sono agitado, sudorese noturna e noctúria¹⁵.

Diagnóstico clínico

De acordo com a CITS⁶, os critérios clínicos diagnósticos da AOS são divididos em A, B e C, sendo que A e B ou C determinam o diagnóstico:

A. Presença de um ou mais dos seguintes:

- Queixa de sonolência excessiva, sono não reparador, fadiga ou sintomas de insônia.
- O paciente desperta com pausa respiratória ou engasgo.
- O parceiro de quarto relata ronco habitual, pausas respiratórias durante o sono ou ambos.

- 4. O paciente tem diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (HAS), transtorno do humor, disfunção cognitiva, doença coronariana, acidente vascular encefálico (AVE), insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e fibrilação atrial ou diabete tipo II.
- B. Polissonografia ou monitorização cardiorrespiratória demostram cinco ou mais eventos respiratórios predominantemente obstrutivos por hora de sono/registro.
- C. A polissonografia ou monitorização cardiorrespiratória demostram quinze ou mais eventos respiratórios predominantemente obstrutivos por hora de sono/registro.

Achados de exame físico que são sugestivos de AOS incluem grande perímetro cervical (medido na altura da cartilagem cricoide: homens > 45 cm e mulheres > 38 cm), hipertensão arterial sistêmica e índice de massa corpórea (IMC) > 30 kg/m².¹⁵

Achados polissonográficos da AOS

O diagnóstico de confirmação é sempre feito pela polissonografia, que também é indispensável para a determinação do nível de gravidade da AOS^{6,15}. Os achados mais comuns são redução da latência de sono NREM, aumento da latência de sono REM, redução da quantidade de sono REM e de sono de ondas lentas, aumento do índice de microdespertares relacionados com as pausas respiratórias e índice de apneias e hipopneias com mais de cinco eventos por hora de sono, associadas a episódios de dessaturação da oxiemoglobina.

Critérios de gravidade da AOS

- AOS leve: associada a sonolência diurna leve, dessaturação da oxiemoglobina leve (> 85%) e índice de apneias-hipopneias (IAH) entre cinco e quinze eventos por hora de sono¹⁵.
- AOS moderada: associada a sonolência diurna moderada, dessaturação da oxiemoglobina moderada (entre 75 e 85%), índice de apneias-hipopneias entre quinze e trinta eventos por hora de sono e arritmias cardíacas¹⁵.
- AOS grave: associada a sonolência diurna intensa, dessaturação da oxiemoglobina grave (< 75%), índice de apneias-hipopneias acima de trinta eventos por hora de sono, arritmias cardíacas graves e sintomas de insuficiência cardíaca ou insuficiência coronariana¹⁵.

Síndrome da apneia central do sono

Apneia central do sono

A apneia primária central do sono é de etiologia desconhecida e relativamente incomum, representando menos do que 5% dos casos encaminhados aos centros de sono. Mais prevalente no sexo masculino não obeso, ela é definida como o conjunto de sintomas causados pelas pausas respiratórias recorrentes do tipo central (abolição completa do esforço respiratório e do fluxo de ar pela VAS). Não há obstrução das VAS, mas há dessaturação da oxiemoglobina, despertares com ativação do SNA, fragmentação do sono e sintomas neurocognitivos diurnos (sonolência excessiva), despertares súbitos ou insônia^{4,6}. A forma primária da apneia central do sono é rara e caracteristicamente apresenta normocapnia e/ou redução de 2 a 3 mmHg na pressão arterial de CO₂ (PaCO₂). As síndromes da apneia central do sono são primariamente causadas por uma alteração do controle neural ventilatório central com uma hipersensibilidade da resposta ventilatória do centro respiratório ao CO₂¹⁶.

O diagnóstico da apneia central do sono do tipo primária é feito pela polissonografia, que deve demonstrar, no mínimo, cinco pausas respiratórias do tipo central por hora de sono⁶. São mais comuns durante os estágios N2 e N2 do sono NREM e menos comuns durante o sono profundo (sono de ondas lentas) e sono REM.

A forma secundária da apneia central do sono está associada com hipoventilação alveolar e hipercapnia causada por transtornos neurológicos e/ou metabólicos¹⁶.

Apneia central com padrão respiratório do tipo Cheyne-Stokes

O padrão respiratório do tipo Cheyne-Stokes ou respiração Cheyne-Stokes se caracteriza por pausas respiratórias do tipo apneias ou hipopneias centrais recorrentes e alternadas com hiperpneias prolongadas, no qual o volume corrente aumenta e diminui progressivamente e de maneira cíclica. O padrão respiratório em ritmo "crescendodecrescendo" que ocorre caracteristicamente nos estágios N1 e N2 do sono NREM é a manifestação mais marcante da apneia central com padrão respiratório do tipo Cheyne-Stokes. A respiração de Cheyne-Stokes está fortemente associada com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e indica um pior prognóstico clínico da ICC. Doença renal crônica, doenças neurodegenerativas ou doenças cerebrovasculares com degeneração dos mecanismos de controle respiratório são outras causas da respiração de Cheyne-Stokes16.

O diagnóstico do padrão respiratório de Cheyne-Stokes é realizado pela polissonografia^{5,6}.

Hipoventilação relacionada ao sono

A característica primária da hipoventilação relacionada ao sono resulta em um aumento da PaCO₂ durante o sono. Na hipoventilação relacionada à obesidade, é necessária para o diagnóstico a presença de hipoventilação diurna, que é caracterizada por PaCO₂ > 45 mmHg. Nesses casos, a hipoventilação se agrava durante o sono. A dessaturação da oxiemoglobina não é critério exigido para o diagnóstico da hipoventilação durante o sono.

Entre os transtornos da hipoventilação relacionada ao sono, destaca-se, em termos de prevalência na população geral, a síndrome da hipoventilação relacionada à obesidade⁶.

Tratamento dos transtornos respiratórios do sono

O tratamento clínico e cirúrgico da AOS é baseado nos índices de apneia e hipopneia (IAH), nos dados da oximetria e PaCO₂, no índice de despertares, na presença de sonolência excessiva mais intensa, na presença de comorbidades, como HAS, insuficiência cardíaca, doença coronariana, diabete e síndrome metabólica¹⁵.

Tratamento comportamental

Algumas medidas são importantes, como evitar medicações e substâncias sedativas ou relaxantes musculares como BZD, fenobarbital, anti-histamínicos e álcool. A redução de peso resulta em efeitos positivos sobre os índices de apneia-hipopneia e dessaturação da oxiemoglobina e nos riscos cardiovasculares¹⁵.

Tratamento com pressão aérea positiva (PAP)

A terapia com pressão aérea positiva contínua é a primeira escolha para todos os pacientes com AOS moderada e grave e em pacientes com sonolência excessiva diurna em consequência da AOS e independente da sua gravidade^{15,18}.

Existem várias modalidades tecnológicas de aparelhos de pressão aérea positiva disponíveis no momento, destacando-se:

- Aparelhos de pressão aérea positiva contínua (continuous positive airway pressure – CPAP). Esse tipo de equipamento funciona com uma pressão única fixa durante o ciclo respiratório.
- Aparelhos binivelados de pressão aérea positiva contínua (bilevel continuous positive airway pressure). Esses aparelhos funcionam com duas medidas de pressão, uma maior para a fase inspiratória e outra menor para a pressão expiratória.
- 3. Aparelhos automáticos de pressão aérea positiva contínua automáticos (automatic continuous positive airway pressure). Essa tecnologia possui um sistema computadorizado de detecção de aumento da resistência da VAS com ajuste automático da pressão.

Esses aparelhos não são indicados para pausas do tipo central ou para padrão respiratório periódico do tipo respiração de Cheyne-Stokes, em que existem equipamentos específicos para essa condição, conhecidos como servo¹⁵.

A determinação da pressão terapêutica da PAP pode ser realizada durante uma polissonografia realizada no laboratório de sono sob a supervisão de um técnico experiente¹⁵.

O tratamento crônico de portadores de AOS com CPAP melhora os índices de qualidade de vida, normaliza a arquitetura do sono e elimina ou reduz a sonolência excessiva diurna e suas consequências neurocognitivas. A terapia com PAP é o único tratamento com evidências científicas que comprovam uma redução significativa do risco de eventos cardiovasculares, dos riscos de acidentes automotivos e reversão das alterações metabólicas em portadores de AOS de grau leve a grave¹⁹.

A indicação de aparelhos bilevel fica reservada para casos com a pressão > 15 cm H₂O, quando o paciente apresenta dificuldades de adaptação com o aparelho de CPAP ou quando há hipoventilação associada. O CPAP possui uma contraindicação relativa em pacientes com

história de pneumotórax, doença pulmonar bolhosa e fistula liquórica^{15,19}.

Tratamento odontológico com órteses intraorais removíveis

As órteses intraorais removíveis (OIR) tracionam a mandíbula e a língua, aumentando a área e o volume das VAS. Órteses intraorais removíveis são indicadas para casos de AOS leve e moderada em pacientes jovens, com menor grau de obesidade, menor circunferência de pescoço e níveis leves a moderados de dessaturação da oxiemoglobina²⁰.

Transtornos do movimento relacionados ao sono

Transtorno dos movimentos periódicos dos membros

Os movimentos periódicos dos membros são também conhecidos como mioclonias noturnas. São caracterizados por movimentos repetitivos e estereotipados dos membros inferiores, predominando durante o sono NREM⁶. Esses movimentos podem causar despertares breves, sono de má qualidade e sonolência excessiva diurna. A prevalência é de 6% na população geral. Cerca de 20 a 44% dos pacientes com idade acima de 60 anos apresentam movimentos periódicos dos membros. Alguns pacientes apresentam os achados polissonográficos de movimentos periódicos dos membros sem sintomas diurnos ou noturnos⁴.

A polissonografia confirma o diagnóstico por meio da monitoração da atividade do músculo tibial anterior, fornece valores quantitativos dos movimentos sem despertares e também permite o diagnóstico diferencial com outros transtornos do sono. Cerca de 80 a 90% dos pacientes com a síndrome das pernas inquietas apresentam achados polissonográficos de movimentos periódicos dos membros²¹.

Os critérios diagnósticos da CITS para transtorno dos movimentos periódicos dos membros (TMPMS) são divididos em:

A a D1, sendo que todos devem estar presentes:

A. Polissonografia demonstrando movimentos periódicos de membros segundo critérios da última versão do manual de estagiamento e eventos associados ao sono da American Academy of Sleep Medicine.

B. A frequência dos movimentos é > 5/hora na infância e > 15/hora de sono nos adultos.

C.Os movimentos periódicos causam distúrbio do sono clinicamente significativo ou levam a prejuízo diurno com impacto nas atividades sociais, ocupacionais e outras atividades da vida diária.

D.Esses sintomas não podem ser melhor explicados por outro distúrbio do sono ou doença médica, neurológica ou psiquiátrica.

O tratamento do transtorno dos movimentos periódicos de membros é com agentes dopaminérgicos em doses baixas, como será visto mais adiante.

Síndrome das pernas inquietas

A síndrome das pernas inquietas (SPI) foi descrita clinicamente em 1945 pelo neurologista sueco Karl Axel Ekbom (1907-1977), sendo considerada atualmente uma síndrome neurológica muito prevalente e ainda bastante desconhecida da classe médica.

O International Restless Leg Syndrome Study Group (– IRLSSG)²² e a CITS⁶ consideram cinco critérios essenciais para o diagnóstico de SPI:

- Presença de uma necessidade compulsiva, irresistível e intensa de movimentar os membros (urgência motora), não necessariamente acompanhada de ou causada por sensações sensoriais parestésicas desagradáveis ou dolorosas nas pernas entre o tornozelo e o joelho.
- Os sintomas começam ou pioram em períodos de repouso, com o paciente sentado ou deitado.
- Atividade física, exercícios e massagens levam ao alívio temporário dos sintomas.
- Os sintomas apresentam característica circadiana, ocorrendo no horário noturno antes de dormir durante a noite.
- 5. A ocorrência desses critérios não pode ser justificada como sintomas de uma outra condição médica ou comportamental (p. ex., mialgia, estase venosa, edema, atrite, câibras, desconforto posicional ou mania de bater os pés). Esse critério leva em conta o diagnóstico diferencial e foi acrescido aos anteriores na última revisão de consenso.

É importante ressaltar que os sintomas citados devem necessariamente causar repercussão/prejuízo nas atividades da vida do portador, energia, vitalidade, humor e na qualidade do sono.

Conforme a publicação²², o curso clínico também deve ser especificado como:

A. Forma crônica persistente: quando não tratada, sintomas ocorrendo pelo menos duas vezes por semana no último ano.

B. Forma intermitente: quando não tratada, sintomas ocorrem menos que duas vezes por semana no último ano, e ao longo da vida tenha apresentado os sintomas por cinco vezes.

Em casos especiais ou duvidosos, como em pacientes com transtornos cognitivos ou em crianças que não podem fornecer dados subjetivos confiáveis para o histórico, pode--se utilizar alguns achados auxiliares para o diagnóstico^{21,22}:

- Presença de movimentos periódicos de membros durante o sono: fator de suporte para o diagnóstico da SPI, o que não é um achado suficiente ou absolutamente necessário em razão de seu alto grau de inespecificidade.
 - História familiar positiva.
 - Resposta terapêutica a agentes dopaminérgicos.
 - Evolução clínica crônica e progressiva.
 - Idade de início dos sintomas.

Quadro clínico

As alterações sensoriais podem ser descritas de diversas maneiras (queimação, formigamento, cãibras, comichão, pontadas etc.). Há relatos de sensações de descon-

forto nas pernas (menos usualmente como dor), em geral localizadas profundamente nas panturrilhas, em cerca de 90% dos casos, mas 50% dos pacientes desenvolvem desconforto nos membros superiores. Os sintomas pioram ou ocorrem exclusivamente em repouso (deitado ou sentado) com uma clara variação circadiana na apresentação dos sintomas, piorando ao entardecer e à noite, com repouso antes do período principal de sono, mesmo quando há alterações dos horários de sono, como no caso dos trabalhadores em turnos. Privação de sono pode agravar os sintomas. O desconforto físico nos membros causa insônia inicial, insônia de manutenção e numerosos despertares durante a noite, que deterioram a qualidade do sono. Cerca de 35% dos pacientes com SPI não se queixa de sonolência diurna, apesar da má qualidade de sono. Os sintomas de desconforto nos membros inferiores geralmente melhoram ou desaparecem por volta das 4h00, quando o portador consegue obter algumas horas de sono. Desenvolvimento de sintomas depressivos e desajustes sociofamiliares são comuns^{21,22}.

Apresentações clínicas

Existem dois tipos de SPI: a forma primária, sem causa, e a forma secundária. A primária se apresenta sob a forma de dois fenótipos: de início precoce (antes dos 35 anos de idade) e de início tardio (após os 35 anos de idade). Os sintomas do fenótipo de início precoce são geralmente leves e menos frequentes e há maior incidência de história familiar. A evolução é lenta e progressiva, levando de 10 a 20 anos para se tornar sintomática todas as noites. Os pacientes não lembram com exatidão da época do início dos sintomas. A maioria dos pacientes só procura auxílio médico em idades mais avançadas (geralmente, após os 55 anos de idade). O fenótipo da forma primária com o início mais tardio (após os 45 anos de idade) possui menor incidência familiar, os sintomas são mais intensos no começo, a evolução é mais rápida e há alterações do metabolismo do íon ferro²¹.

As causas mais comuns de SPI secundária são diabete, uremia, deficiência de ferro e medicações; contudo, outras condições (como artrite reumatoide, fibromialgia, abuso de cafeína, neuropatia periférica por depósito de amiloide, mielite, radiculopatia, esclerose múltipla, síndrome de Parkinson e doenças do neurônio motor inferior) podem estar associadas à SPI. Cerca de 30% dos pacientes em diálise desenvolvem SPI, e cerca de 20 a 25% das gestantes no terceiro trimestre apresentam essa síndrome^{21,22}.

Retirada de BZD e opioides, uso de anti-histamínicos, antidepressivos (com exceção da bupropiona), metoclo-pramida, lítio, neurolépticos, bloqueadores dos canais de cálcio e estrógenos, além de abuso de cafeína, estão associados à SPI⁴.

Prevalência

A prevalência é de 2,5 a 10,8% em adultos caucasianos, com aumento na terceira idade; sua proporção é de 1,5 mulher/homem. Cerca de 63% dos pacientes com SPI têm um parente afetado, e, destes, 39% são parentes em primeiro grau. Algumas famílias com casos de SPI de início anterior aos 35 anos de idade apresentam um padrão de herança autossômica dominante²².

Diagnóstico

O diagnóstico da SPI é clínico e obtido pela história do paciente e do acompanhante. A presença dos cinco itens descritos é requisito mínimo para o preenchimento dos critérios diagnósticos de acordo com a CITS⁶ e com o Grupo de Estudos Internacional da Síndrome das Pernas Inquietas^{6,22}. A investigação de alterações do metabolismo de ferro com dosagem sérica de ferro, níveis de ferritina (< 40 µg/L é considerado anormal) e capacidade total de ligação de ferro deve ser realizada em todos os pacientes para excluir SPI secundária à deficiência de ferro.

Cerca de 80 a 90% dos pacientes com SPI primária ou secundária apresentam movimentos periódicos dos membros durante o sono associados a despertares e fragmentação do sono, contribuindo para a morbidade da SPI²¹.

Tratamento

O objetivo do tratamento da SPI é aliviar o desconforto dos membros acometidos e melhorar a qualidade do sono. Deve-se considerar a intensidade e a frequência dos sintomas de cada paciente. As condições associadas devem ser avaliadas e tratadas adequadamente²¹.

Tratamento não medicamentoso

Consiste em medidas comportamentais^{21,23}:

- Evitar privação de sono (fadiga piora SPI).
- Evitar tabaco, cafeína, álcool e estimulantes do SNC.
- Praticar exercícios físicos moderados e regulares.
- Retirar, se possível, antidepressivos (tricíclicos e bloqueadores da recaptação da serotonina) e bloqueadores da neurotransmissão dopaminérgica.
- Massagens, banhos quentes ou breves períodos de atividades físicas leves e moderadas antes de dormir podem ser benéficos.

Tratamento medicamentoso

As medicações mais utilizadas na SPI são agentes dopaminérgicos e agentes alfa-delta ligantes (gabapentina e pregabalina)²³. Em casos específicos, há necessidade de reposição de ferro²¹. Nos casos mais graves, podem ser utilizados opioides e associados BZD ou hipnóticos. É aconselhável que se utilize sempre monoterapia com a menor dose possível e, quando houver movimentos periódicos associados, é importante escolher uma droga que atue em ambas as manifestações^{21,23}.

O tratamento com agentes dopaminérgicos pode levar a uma piora da gravidade dos sintomas, conhecida como aumentação (do inglês augmentation). Essa complicação deve ser diferenciada de fenômenos como efeito rebote (reaparecimento e intensificação dos sintomas após o efeito final da droga), tolerância (perda do efeito terapêutico de certa dose da medicação) e progressão da doença.

Os critérios para aumentação são²¹:

- A. Ocorrência dos sintomas sensitivo-motores ao menos 2 horas antes que o habitual.
 - B. Dois ou mais dos seguintes observados.
- Piora dos sintomas com o aumento da dose e melhora com a sua redução.
- Menor latência para o aparecimento dos sintomas após a entrada em repouso.
- Expansão dos sintomas para regiões do corpo previamente não atingidas (p. ex., braços).
- Menor duração do efeito da dose em relação ao início do tratamento.
- Movimentos periódicos dos membros surgem na vigília ou se agravam.
- A aumentação pode tornar o caso refratário a tratamento com agentes dopaminérgicos.

Os principais agentes terapêuticos utilizados na SPI são:

- Agentes dopaminérgicos: são os agentes mais estudados e utilizados no tratamento da SPI^{21,23}:
- A. Carbidopa/levodopa: as doses recomendadas são de 12,50/50 mg, 25/100 mg na apresentação em formulação de liberação prolongada, próximas ao horário de deitar;
- B. Agonistas dopaminérgicos dos receptores D3 da classe não ergotamínicos (pramipexol, ropinirol e rotigotina). Os agentes dopaminérgicos ergotamínicos agonistas D2 (como bromocriptina e pergolida, 0,25 a 1 mg/dia) e carbegolina (1 a 4 mg/dia) não são mais recomendados no tratamento da SPI, por conta dos efeitos colaterais^{21,23}. O pramipexol (0,25-1 mg/dia) é um derivado benzotiazólico (agonista dopamínico sintético) rapidamente absorvido após ser ingerido, alcançando picos plasmáticos em 1 a 2 horas e devendo ser ingerido 2 horas antes do sono ou do horário do início dos sintomas de SPI. A meia-vida é de aproximadamente 9 a 12 horas e não sofre metabolização hepática. O ropinirole e a rotigotina não estão disponíveis no Brasil.
- Agentes alfa-delta ligantes: estão indicados para pacientes que não toleram agentes dopaminérgicos ou são opção para os casos em que há dor associada^{21,23}.
- A.A pregabalina tem sido mais estudada nos últimos anos com nível de evidência maior que a gabapentina. A apresentação é de comprimidos de 75 e 150 mg, e a dose recomendada para adultos é de 300 a 600 mg, divididas em duas tomadas²³.
- B. Gabapentina tem doses preconizadas de 1.200 a 2.400 mg/dia (divididas em duas a três doses). Seus efeitos colaterais incluem letargia, fadiga, sonolência, cefaleia, prejuízo cognitivo, ataxia em idosos e sintomas gastrintestinais. A medicação deve ser lenta e progressivamente elevada para reduzir os riscos de efeitos colaterais; não há relatos de perda de efeito^{21,23}.
- Agentes opioides são particularmente úteis em pacientes que apresentem formas refratárias e/ou desenvolvimento de aumentação ao serem tratados com dopaminérgicos²¹.
- A. Opioides menos potentes: codeína (meia-vida de 4 horas/doses de 15 a 120 mg/dia) e tramadol (meia-vida de 6 horas/doses de 50 a 150 mg/dia).

- B. Opioides mais potentes: morfina (5 a 15 mg), metadona (5 a 40 mg), oxicodona (10 a 40 mg); devem ser reservados para casos de SPI refratários ou casos de aumentação. A metadona apresenta um rápido início de ação e possui meia-vida longa de 12 horas, sendo uma medicação segura que apresenta o menor potencial de tolerância e dependência entre os opioides. A oxicodona apresenta um início de ação de cerca de 30 minutos e meia-vida de 6 a 8 horas. As doses dos opioides devem ser administradas cerca de 60 a 90 minutos antes do horário de início dos sintomas da SPI e, em casos especiais, devem ser divididas em até três vezes por dia. Os opioides não devem ser utilizados em jejum, para minimizar o desconforto digestivo²¹. Os principais efeitos colaterais dos opioides são constipação, náuseas, vômitos, sudorese, cefaleia, fadiga, efeitos cognitivos, sedação, depressão respiratória e crises convulsivas. Raramente há necessidade de escalada da dose dos opioides, portanto tolerância, dependência e abuso não são problemas frequentes. Quando se optar por tratamento com opioides, a metadona e a oxicodona são os de escolha21.
- 4. Benzodiazepínicos e agonistas dos receptores benzodiazepínicos: esses agentes são indicados nas formas subterapêuticas e também reduzem os despertares associados aos movimentos periódicos, aumentando a eficiência e a continuidade do sono^{21,23}. Devem ser usados em casos leves ou em pacientes que apresentam outra comorbidade responsável pela má qualidade de sono²¹. O agente mais utilizado é o clonazepam (0,5 a 4 mg/dia). Também são utilizados triazolam (0,125 a 0,5 mg), zolpidem (5 a 10 mg) e temazepam (15 a 30 mg).
- Ferro: quando o nível de ferritina for menor que 20 μg/L, pode ser administrado por via oral ou endovenosa, dependendo da experiência do médico²¹.

Bruxismo durante o sono

Bruxismo é um transtorno de movimento caracterizado por uma atividade involuntária estereotipada e repetitiva da musculatura mastigatória, resultando em contato dentário anormal e sintomas e sinais locais e sistêmicos^{6,24}. A prevalência de bruxismo durante o sono é semelhante para os dois sexos, ocorrendo em 14 a 17% das crianças, reduzindo-se para 12% nos adolescentes, e acometendo 8% dos adultos e 3% dos idosos. Pode ser primário (sem causas) ou secundário, associado com transtornos neurológicos (demências, doença de Parkinson, discinesia tardia, distonia oromandibular – síndrome de Meige –, síndrome de Gilles de la Tourette, retardo mental, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, hemorragia cerebelar), transtornos mentais (anorexia, bulimia nervosa), medicamentos (antidepressivos, bloqueadores dopaminérgicos, metilfenidato, flunarizina, lítio, agentes antiarrítmicos), doenças médicas (fibromialgia, refluxo gastroesofágico), diversas drogas (nicotina, cocaína, anfetaminas, álcool) e transtornos primários do sono (síndrome da AOS, roncos primários, SPI e transtorno comportamental de sono REM)25.

O diagnóstico clínico é feito por meio da história do paciente e do cônjuge, e principalmente pelo exame odontológico. Os critérios de diagnóstico são:

- 1. Hipertrofia da musculatura mastigatória.
- Desgaste dentário.
- Sintomas locais (dor na articulação temporomandibular, dor local, sensibilidade térmica etc.).
 - Ruídos de ranger de dentes durante o sono.

A polissonografia documenta atividade muscular mastigatória anormal principalmente durante os estágios N1 e N2 do sono NREM, microdespertares com ativação autonômica antecedendo a atividade muscular, e pode ser registrado o áudio característico de ranger de dentes²⁴.

O tratamento do bruxismo durante o sono consiste no uso de placas acrílicas para proteção dentária, moldadas pelo dentista. O tratamento farmacológico se restringe a casos mais graves e não há evidência para as drogas comumente utilizadas. A injeção de toxina botulínica nos músculos masseteres e temporais é uma alternativa para os casos graves²⁵.

Transtorno dos movimentos rítmicos durante o sono

O transtorno dos movimentos rítmicos durante o sono é caracterizado pela presença de um padrão motor repetitivo, estereotipado e rítmico (não é tremor), que acomete grandes grupos musculares e ocorre predominantemente no início do sono ou na fase de sonolência6. È prevalente na infância, e inicia-se nos primeiros meses de vida.O transtorno dos movimentos rítmicos durante o sono apresenta-se como o bater da cabeça contra a cabeceira do berço, o rolar da cabeça de um lado para o outro, o rolar do corpo de um lado para o outro ou uma combinação dessas formas. Os episódios ocorrem tipicamente ao início do sono, mas podem se manifestar durante a vigília também. São comuns movimentos rítmicos relacionados ao sono em crianças normais, e na ausência de consequências clínicas significativas não devem ser considerados um transtorno. O transtorno dos movimentos rítmicos durante o sono pode estar presente em crianças e adultos com deficiência mental, e em crianças com transtornos pervasivos do desenvolvimento (autismo e síndrome de Asperger)4.

O tratamento farmacológico não é bem estabelecido, podendo ser utilizados BZD nos casos mais graves. Em geral, o tratamento se restringe a medidas de proteção como almofadas ao redor da cama⁴.

Transtornos do ritmo circadiano

A característica principal dos transtornos circadianos do sono é a falta de paralelismo do horário de sono com o horário desejado ou imposto socialmente. O período de sono não transcorre naturalmente nos horários desejados ou esperados^{6,26}. Assim, os períodos de sono e vigília compreendem horários indesejados e podem desencadear sonolência, insônia e prejuízos profissionais e sociais.

Atraso da fase de sono

Considera-se um atraso de fase quando há atraso de 2 horas ou mais dos horários de adormecer e acordar em relação ao horário convencional ou socialmente aceitável^{6,26}. O período principal de sono ocorre de maneira atrasada, por exemplo, entre 5h00 até 14h00. Uma vez iniciado, o sono é normal, sendo esse dado muito importante para o diagnóstico diferencial com outras formas de insônia. O atraso da fase do sono é mais frequente nos adolescentes. A prevalência é de 7 a 16% da população geral e há 40% de história familiar positiva nos pacientes. O diagnóstico é clínico e a polissonografia em geral mostra arquitetura de sono normal²⁶.

O tratamento do atraso da fase de sono pode ser realizado com medidas comportamentais denominadas cronoterapia, associadas com fototerapia e doses baixas de melatonina (0,1-3 mg) no início da noite. A cronoterapia consiste em atrasar ou adiantar os horários de início e término do sono, das refeições e atividades físicas até alcançar os horários desejados^{4,26}.

Avanço da fase de sono

No avanço de fase, há um adiantamento do horário de sono caracterizado pelo início e pelo término do período principal de sono, ocorrendo algumas horas antes do horário socialmente desejado no avanço da fase de sono. O paciente se queixa de sonolência no final da tarde, dormindo antes das 21h00 e levantando-se entre 2h00 e 5h00, o que pode ser erroneamente interpretado como insônia e despertar precoce, habitualmente visto no transtorno depressivo maior. A prevalência do avanço da fase do sono é desconhecida, acomete aproximadamente 1% da população de meia-idade e idosos e se acentua com a idade. Existem casos familiares com herança autossômica dominante²⁶. O diagnóstico é clínico, e a polissonografia mostra constituição de sono normal para a idade quando o registro é realizado nos horários de preferência.

No tratamento do avanço da fase de sono, aconselhase efetuar atrasos de 30 minutos por quatro a seis noites com fototerapia por 2 horas antes do período principal de sono. Quando utilizada, a melatonina deve ser administrada em doses de 0,1 a 3 mg na madrugada, antes do amanhecer^{4,26}.

Transtorno do sono do trabalhador em turnos

Cerca de 20% da população economicamente ativa é formada por trabalhadores de turnos. A prevalência do transtorno do sono do trabalhador em turnos é de 5 a 10% (1 a 2% da população economicamente ativa)²⁶. Os sintomas de insônia e/ou sonolência excessiva diurna são causados pelo regime artificial de jornada de trabalho que ocorre durante o período natural de sono noturno. O tempo total de sono fora do horário noturno é em geral reduzido, gerando sintomas cognitivos decorrentes da privação de sono. O diagnóstico é clínico e a polissonografia está indicada para diagnosticar outros transtornos do sono subjacentes.

O tratamento do trabalhador em turno consiste em medidas no ambiente de trabalho com o intuito de proporcionar melhor grau de adaptação ao regime de turnos. Incluem local de trabalho bem iluminado, intervalos do trabalho para repouso ou cochilos.

Medidas físicas como fototerapia 2 a 3 horas antes do turno de trabalho, uso de óculos escuros para evitar luminosidade antes do período de sono, cochilos profiláticos e local de sono silencioso e escuro surtem efeitos positivos²⁶.

O uso de hipnóticos de meia-vida curta ou doses de 1 a 5 mg de melatonina pode ser feito para consolidar e prolongar o período diurno de sono principal^{4,26}.

Parassonias

Parassonia é o termo que se utiliza para definir experiências desagradáveis ou comportamentos motores durante o sono e/ou nas transições com o despertar. As parassonias primárias são classificadas de acordo com o estágio de sono em que ocorrem (REM, NREM ou transições) e as secundárias (transtornos de outros sistemas de órgãos que se manifestam durante o sono) podem ser classificadas pelo órgão ou sistemas envolvidos⁶.

Parassonias associadas ao sono REM

Transtomo comportamental do sono REM

O transtorno comportamental do sono REM (TCS-REM) é caracterizado por comportamentos complexos que emergem durante o sono REM, podendo causar lesões ao paciente, familiares ou danos materiais. O principal achado polissonográfico é a persistência de tônus neuromuscular durante o sono REM^{6,27}.

Os principais achados são:

- Predominância nos membros do sexo masculino (9:1).
 - Sonhos vívidos.
- Pródromo clínico com anos de duração, com história de sono tumultuado e evidente mudança no tema dos sonhos, que passam a ter conteúdos de fuga e luta e ser agitados.
- Episódios de onirismo caracterizados por vocalizações como falar, rir alto, gritar palavras de ordem ou obscenidades;
- Atividade locomotora complexa durante os episódios de onirismo, com atos agressivos, violentos, bruscos ou exploratórios, sempre com os olhos fechados.
- Quando despertados durante o episódio, os portadores associam o comportamento ao conteúdo onírico.

Existem dois tipos de TCSREM, a forma aguda e a crônica. A forma aguda é relacionada à retirada de álcool, antidepressivos tricíclicos e inibidores de recaptação de serotonina, intoxicação com inibidores da monoamino-oxidase ou agentes anticolinérgicos. O TCSREM crônico pode estar associado ao uso de várias medicações, como antidepressivos, cafeína, mirtazapina, selegilina,

agentes anticolinérgicos, biperideno427. A prevalência de TCSREM está em torno de 0,5%, sendo mais comum no sexo masculino, na faixa etária superior a 50 anos, mas pode ocorrer em todas as idades. Pode ser a manifestação inicial de doenças degenerativas do tipo alfa-sinucleopatias, como síndrome de Parkinson, atrofia de múltiplos sistemas e demência dos corpúsculos de Lewy²⁷. Também foi constatado que ocorre em doenças neurológicas, como doença de Joseph-Machado, lesões vasculares ponto-mesencefálicas, síndrome de Guillan-Barré, encefalopatias mitocondriais, hidrocefalia de pressão normal, paralisia supranuclear progressiva, doença de Gilles de la Tourette, esclerose múltipla e síndrome de Down. Um grande número de portadores de TCSREM crônica evolui para doença de Parkinson ou demência de corpúsculos de Lewy4,27.

Diagnóstico

Os pacientes apresentam história característica de sonhos vívidos. A polissonografia caracteristicamente demonstra ausência de atonia muscular ou um excesso de atividade fásica muscular durante o sono REM. Também pode haver aumento da quantidade de sono de ondas lentas para a idade e movimentos periódicos de membros inferiores^{6,27}. O diagnóstico diferencial deve ser feito com parassonias do sono NREM, epilepsia e transtornos psiquiátricos. O exame de polissonografia é necessário para o diagnóstico, pois o relato de onirismo pode ocorrer em outros transtornos do sono, como AOS, terror noturno e sonambulismo^{4,6,27}.

Tratamento

No caso do transtorno comportamental do sono REM, a primeira escolha é o clonazepam, que é efetivo e suprime em longo prazo os episódios de onirismo e os sonhos agitados em cerca de 90 a 95% dos casos⁴. As doses são de 0,50 a 1 mg, 1 hora antes de se deitar. Como outra opção, quando o clonazepam for contraindicado, usa-se a melatonina (3 a 10 mg antes de deitar)⁴. A farmacoterapia deve ser complementada com medidas de segurança do ambiente de sono.

Paralisia do sono recorrente

A paralisia do sono caracteriza-se por uma impossibilidade de realizar movimentos voluntários no início do sono (hipnagógica) ou na transição sono-vigília (hiponopômpica). Os pacientes relatam impossibilidade de falar, movimentar os membros, tronco ou cabeça, sem alterações da respiração e do nível de consciência. Geralmente, ocorrem alucinações auditivas, visuais ou táteis. Não há amnésia, e o episódio termina espontaneamente após segundos a minutos ou após estimulação tátil, conversas ou com esforço mental para se movimentar.

Em geral, não há necessidade de tratamento farmacológico da paralisia do sono, bastando esclarecer o portador sobre a benignidade da condição. Quando necessário, são utilizados antidepressivos tricíclicos em baixas doses^{4,14}.

Transtorno de pesadelos

Pesadelo é um sonho com uma sequência temporal coerente semelhante à realidade, que se torna progressivamente perturbador, terminando geralmente com despertar consciente com manifestações emocionais desagradáveis negativas como medo, terror, ansiedade, raiva, vergonha ou nojo¹. Manifestações autonômicas em graus variados como taquicardia e taquipneia estão obrigatoriamente presentes. Os conteúdos desagradáveis dos pesadelos são os principais sintomas do transtorno do pesadelo e os despertares podem secundariamente causar condicionamento negativo, levando a insônia, dificuldade para retornar ao sono, queixas relacionadas à interrupção do sono, privação de sono, irritabilidade e sonolência diurna. O transtorno do pesadelo é caracterizado por pesadelos recorrentes, com os respectivos sintomas descritos.

Pesadelos são mais comuns em crianças e mulheres, diminuindo de frequência com a idade. A prevalência de pesadelos ao longo da vida é de 100%. Em adultos, a prevalência de pesadelos ocorrendo cerca de uma vez por semana é de cerca de 6 a 8%^{4,6}. Fatores predisponentes incluem história de trauma ou transtorno do estresse pós-traumático. Drogas e medicamentos como anti-hipertensivos (propranolol, metaprolol, alfametildopa), anti-histamínicos, agonistas dopaminérgicos (L-dopa/carbidopa), uso ou retirada de antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação de serotonina (paroxetina, venlafaxina), bupropiona, uso ou retirada de hipnóticos e abuso ou retirada de álcool estão relacionados com pesadelos^{4,6}.

O tratamento inclui medidas gerais de higiene de sono, hipnose, psicoterapias e agentes farmacológicos. Os agentes mais usados são: hipnóticos BZD em doses baixas (clonazepam, 0,5 a 2 mg; alprazolam, 0,25 a 0,5 mg; ou não benzodiazepínicos; zolpidem, 5 a 10 mg; zopiclona, 7,5 a 15 mg) e agentes supressores de sono REM, como os antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação da serotonina ou inibidores da monoamino-oxidase. Outras drogas usadas empiricamente no tratamento do transtorno do pesadelo são clonidina (0,1 a 0,3 mg), prazosina (5 a 10 mg), cipro-heptedina (4 a 16 mg) e guanfacina (1 a 2 mg)⁴.

Parassonias associadas ao sono NREM

Transtornos do despertar

Os transtornos do despertar (TD) são parassonias caracterizadas por despertar parcial do sono NREM com confusão mental ou com manifestações motoras complexas, como vocalização, deambulação e/ou manifestações autonômicas. Nas idades de 3 a 17 anos, sua prevalência gira em torno de 17%. Esses transtornos apresentam características em comum^{6,28}.

- Surgimento a partir de despertares do sono de ondas lentas (geralmente, ocorrem após 1 hora do início do sono).
 - Histórico familiar positivo.
 - Amnésia parcial ou total para o evento.
- São comuns na infância e diminuem ou desaparecem com a idade.

- Há associação comum de dois tipos de transtornos do despertar no mesmo paciente.
- Fatores desencadeantes, como despertar forçado, AOS, febre, privação de sono, uso ou retirada de álcool, retirada de hipnóticos BZD e não BZD, uso ou retirada de antidepressivos, estresse e ansiedade.

Sonambulismo

Nesse transtorno, o paciente apresenta comportamentos motores que começam de maneira repentina a partir do sono NREM. Esses comportamentos são semiestruturados e automáticos, como sentar-se na cama, levantar-se e mesmo perambular lentamente de olhos abertos e vidrados com uma expressão facial vaga e distante. No caso dos adultos, podem ser desencadeadas manifestações mais vigorosas, como correr, gritar, atos agressivos, lesivos, inadequados (urinar ou defecar fora do banheiro) ou comportamentos mais complexos, como conduzir um veículo29. Os episódios terminam espontaneamente e é possível que o paciente permaneça em um local inadequado. É mais comum em crianças entre 4 e 12 anos de idade (prevalência de 10 a 17%), independentemente de gênero, desaparecendo com cerca de 14 anos de idade. Muitas das crianças que desenvolvem sonambulismo apresentavam despertares confusionais até os 5 anos de idade4,6,27.

Terror noturno

O paciente caracteristicamente apresenta um despertar súbito de sono de ondas lentas, sentando-se na cama e reproduzindo um grito estridente e agudo, com intensa ativação do SNA (taquicardia, taquipneia, rubor, sudorese, aumento do tônus muscular). Os episódios têm duração de 5 a 20 minutos. A prevalência é de 1 a 6% na infância e de cerca de 2% em adultos^{6,27}.

Despertar confusional

O sintoma característico é a presença de confusão mental ao despertar do sono NREM. Há desorientação, amnésia, fala arrastada, falta de reação a estímulos e ativação autonômica com sudorese. É mais comum em crianças de até 5 anos de idade, com choro inconsolável e agressividade (principalmente se houver manipulação). Os episódios duram de minutos até 1 hora. Em crianças, o quadro é geralmente benigno e autolimitado, e cerca de 20% desenvolvem sonambulismo na adolescência^{4,6,27}.

Transtorno alimentar relacionado ao sono

Esse transtorno caracteriza-se pela ocorrência de episódios frequentes de ingestão alimentar durante o sono, associados com despertares confusionais^{6,30}. A ingestão alimentar causa sintomas sistêmicos e alterações de sono, bem como ganho de peso. Os episódios alimentares são caracteristicamente sem controle, ocorrendo após certo intervalo de sono noturno. Cerca de 65% dos casos ocorrem com o sexo feminino, com início entre 22 e 30 anos de idade. Em geral, os alimentos ingeridos não fazem parte da dieta normal. Costuma haver amnésia total ou

parcial para o evento. Alguns pacientes podem ingerir comidas quentes demais, congeladas, cruas ou materiais não alimentares como cinzas de cigarro ou detergente, causando intoxicações^{6,30}.

Não há relação com transtornos alimentares diurnos; por outro lado, 50% dos pacientes apresentam histórico de outros transtornos do sono, como SPI, sonambulismo, comportamento sexual durante o sono e AOS. Abuso de substâncias; abstinência de álcool, nicotina e cocaína; depressão e ansiedade, além de zolpidem, triazolam, lítio e agentes anticolinérgicos; pode induzir seu aparecimento^{4,6,30}.

Comportamento sexual durante o sono

Esse transtorno é outra variante clínica de apresentação de despertar com confusão mental em adultos. Foi descrito originalmente em adultos jovens do sexo masculino com comportamento sexual normal durante a vigília, mas que apresentavam história pessoal ou familiar de transtornos do despertar do sono NREM. As manifestações caracterizam-se por atos sexuais, assédio sexual ou masturbação com vocalização obscena e ocorrem durante um despertar confusional³¹. Esses comportamentos podem estar associados a sonambulismo ou comportamento alimentar. O comportamento sexual durante o sono pode ter implicações médico-legais^{6,31}.

Diagnóstico dos transtornos do despertar

O diagnóstico dos transtornos do despertar é clínico, mas a polissonografia está indicada em casos de dúvida diagnóstica, necessidade de diagnóstico diferencial com epilepsia ou resistência ao tratamento, e deve ser realizada com registro de vídeo e derivações adicionais para eletroencefalografia^{4,6,29}.

Tratamento dos transtornos do despertar

O tratamento deve incluir medidas de segurança no ambiente de sono, práticas de higiene de sono, hipnose, técnicas de relaxamento e psicoterapia antiestresse⁴.

As medicações utilizadas são:

- Clonazepam (0,5 a 2 mg/dia).
- Antidepressivos tricíclicos: imipramina, clomipramina, amitriptilina e nortriptilina nas doses de 10 a 50 mg, ou trazodona na dose de 50 mg.

Outras parassonias

Enurese durante o sono

A enurese é definida pela ocorrência de episódios recorrentes de emissão urinária durante o sono REM e NREM, pelo menos duas vezes por semana, após os 5 anos de idade. Enurese noturna é um transtorno de sono mais prevalente na faixa pediátrica, que acomete mais o sexo masculino (25%) que o feminino (15%), na idade até 6 anos, além de 2% dos adultos^{6,28}. Antecedentes de história positiva de enurese na família são comuns. Os episódios de emissão urinária ocorrem em todos os estágios do sono, porém mais frequentemente no estágio N2 do sono NREM e menos em sono REM. O controle vesical noturno se completa até o quinto ano de vida, e a ausência de controle miccional após essa idade é considerada anormal. Estudo polissonográfico é indicado nos casos de histórico atípico ou em casos que não respondem às terapias convencionais^{6,28}.

O tratamento da enurese é baseado no uso de medidas comportamentais como psicoterapia, recompensas, alarmes, treinamento esfincteriano durante o dia, esvaziamento vesical antes de se deitar, esvaziamento vesical durante a noite de sono no horário próximo dos episódios de enurese e restrição hídrica à noite. Uso intranasal de desmopressina (um composto sintético similar ao hormônio antidiurético vasopressina), na dose de 0,1 a 0,4 mg, é recomendável para crianças com mais de 6 anos de idade e pode ser associado com oxibutinina (5 mg). Os antidepressivos (imipramina, clomipramina, doxepina, amitriptilina e nortriptilina) nas doses de 10 a 50 mg são eficazes⁴.

Referências bibliográficas

- Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. Nature Neuroscience. 2002;3:591-605.
- Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: an overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and practice of sleep medicine. 5. ed. St Louis: Elsevier, 2011;16-26.
- Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. Sleep. 2004;27:1255-73.
- Hasan R, Aloé F, Tavares S. Transtornos do sono. In: Lopes AC, Neto VA, eds. Tratado de clínica médica, volume III, 3. ed. São Paulo: Rocca; 2009.
- Alóe F, Kriger A, Assis M. Estudos do sono. In: Mutarelli EG, ed. Exames complementares em neurologia. São Paulo: Servier; 2006. p.455-99.
- American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3.ed. Darien: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- Roth T, Roehrs T, Pies R. Insomnia: pathophysiology and implications for treatment. Sleep Med Reviews. 2007;11:71-9.
- Shutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. J Clin Sleep Med. 2008;4:487-504.
- Morin CM, Hauri PJ, Espie CA, Spielman AJ, Buysse DJ, Bootzin RR. Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review. Sleep. 1999;22:1134-56.
- Nishino S. Clinical and neurobiological aspects of narcolepsy, Sleep Med. 2007;8:373-9.
- Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. Review. Lancet. 2007;369:499-511.
- Arnulf I, Zeitzer JM, File F, Farber N, Mignot E. Kleine-Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in the literature. Brain. 2005;128:2763-76.
- Thorpy M. Therapeutical advances in narcolepsy. Sleep Med. 2007;8:427-40.
- Boutrel B, Koob GF. What keeps us awake: the neuropharmacology of stimulants and wakefulness-promoting medications. Sleep. 2004;27:1181-94.
- Bittencourt LRZ, et al. Diagnóstico e tratamento da síndrome da apneia obstrutiva do sono (AOS): guia prático. São Paulo: Livraria Médica Paulista; 2008.
- Banno K, Kryger MH. Sleepapnea: clinical investigations in humans. Sleep Medicine. 2007;8:400-26.
- Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: pathophysiology and treatment. Chest. 2007;131:595-607.
- Buchanan P, Grunstein R. Positive airway pressure treatment for obstructive sleepapnea-hypopnea syndrome. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and practice of sleep medicine. 5. ed. St Louis: Elsevier; 2011. p.1233-49.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet. 2005;365:1046-53.
- Ferguson KA, Cartwright R, Rogers R, et al. Oral appliances for snoring and obstructive sleep apnea: a review. Sleep. 2006;29:244-62.
- Síndrome das pernas inquietas: Consenso Brasileiro, 2013. Associação Brasileira do Sono; Geraldo Rizzo (coordenador). São Paulo: Omnifarma; 2013.
- Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters SS, Winkelman JW, et al. International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria – history, rationale, description, and significance. Sleep Medicine. 2014;15:860-73.

- 23. Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH, Winkelman JW, Earley CJ, Högl B, et al. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group Sleep Medicine. 2013;14:675-84.
- Bader G, Lavigne GJ. Sleep bruxism: an overview of an oromandibular sleep movement disorder. Sleep Med Rev. 2000;4:27-43.
 Alóe F, Gonçalves LG, Azevedo A, Barbosa RC. Bruxismo durante o sono. Rev
- Neurociências. 2003;11:4-17.
- Dagan Y. Circadian rhythm sleep disorders (CRSD). Sleep Med Rev. 2002;6:45-55.
- 27. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behaviour disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspective 16 years after its formal identification in sleep. Sleep. 2002;25:120-38.
- Mason TBA, Pack AI. Pediatric parasomnias. Sleep. 2007:30;141-51.
 Mahowald MW, Bornemann MAC. NREM arousal parasomnias. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and practice of sleep medicine. 5. ed. St Louis: Elsevier; 2011. p.1075-82.
- 30. Howell MJ, Schenck CH, Crow SJ. A review of night time eating disorders. Sleep Med Rev. 2009;13(1):23-34.
- Schenck CH, Arnulf I, Mahowald MW. Sleep and sex: what can go wrong? A review of the literature on sleep related disorders and abnormal sexual behaviors and experiences. Sleep. 2007;30:683-702.

Alterações de Consciência e Coma

Ricardo Carvalho Nogueira Rodrigo Holanda Mendonça

SUMÁRIO

Definição, 315

Fisiopatologia, 315

Avaliação do paciente com alteração da consciência, 316

História clínica, 316

Exame físico geral, 317

Exame neurológico, 317

Nível de consciência, 317

Avaliação da resposta motora, 317

Avaliação das pupilas e fundo de olho, 318

Motricidade ocular, 319

Ritmo respiratório, 321

Outros reflexos de tronco, 322

Síndromes de herniação encefálica, 322

Abordagem sistematizada, 323

Investigação complementar, 323

Prognóstico, 323

Definição

O coma representa um grande desafio para o médico na emergência, pois trata-se de um paciente com uma doença grave com alto risco de morte ou danos neurológicos e, portanto, que deve ser prontamente tratado. Além disto, na maioria das vezes a história clinica é pobre e o médico deve basear todo o seu raciocínio clínico nos achados do exame físico.

Para o bom entendimento acerca da definição de coma é importante primeiramente o entendimento do significado de consciência. O termo consciência pode ser definido como o perfeito conhecimento de si mesmo e do meio ao redor. Portanto, as alterações da consciência basicamente dividem-se em dois tipos: (1) as alterações do estado de alerta do indivíduo e (2) as alterações nas esferas afetivas e cognitivas, o que não são o escopo deste capítulo.

As alterações no estado de alerta podem variar e têm recebido denominações como letargia, estupor, torpor e obnubilação, porém sem muitos critérios diagnósticos definidos. Estas alterações são muitas vezes difíceis de dis-

tinguir e contínuas chegando ao estágio final que é o coma, quando o indivíduo não demonstra qualquer percepção de si ou do ambiente. Portanto, coma pode ser definido como a ausência ou extrema diminuição do estado de alerta mesmo frente a estímulos externos (p. ex., sonoros, dolorosos etc.), em que o paciente permanece não responsivo e de olhos fechados.

Por fim, o termo delirium refere-se a um estado de alteração da consciência de uma forma mais global (e não somente do estado de alerta), em que figuram o déficit de atenção associado a alterações perceptivas (p. ex., alucinação), discurso incoerente e hipo ou hiperatividade motora.

Fisiopatologia

O estado de alerta depende da perfeita integração entre estruturas do córtex cerebral, diencéfalo e tronco cerebral. Entre estas estruturas o sistema reticular ativador ascendente (SARA) figura como umas das fundamentais; este sistema é localizado na região tegmental paramediana da porção posterior da ponte e mesencéfalo e estende-se para regiões do tálamo e hipotálamo. O SARA mantem o estado de alerta por meio de interações polissinápticas entre os seus componentes e os hemisférios cerebrais. Portanto, qualquer transtorno na interação entre o SARA e os hemisférios cerebrais pode levar a alterações da consciência.

Existem inúmeras causas de alterações da consciência (Quadro 1), sendo que o raciocínio diagnóstico deve focar inicialmente na topografia e depois na etiologia. Distúrbios metabólicos e drogas sedativas podem interferir diretamente no SARA levando a alterações da consciência sem significativas alterações em exames de imagem. Quando existem lesões estruturais de tronco (isquêmicas, compressivas etc.), geralmente existe a presença de outros sinais localizadores, como alterações da motricidade ocular devido à estreita relação anatômica do SARA com vias da motricidade ocular. Já as lesões diencefálicas acarretam mais um quadro de hipersonia do que um coma propriamente dito. Por outro lado, as lesões dos hemisférios cerebrais, para levar a distúrbios da consciência, necessaria-

Não estruturais, simétricas		
Toxinas Chumbo Tálio Cogumelos Cianeto Metanol Etilenoglicol Monóxido de carbono Drogas Sedativos Barbitúricos Outros hipnóticos Tranquilizantes Álcool Opiáceos Paraldeído Salicilatos Psicotrópicos Anticolinérgicos Anfetaminas Lítio Fenciclidina IMAO	Metabólicas Hipóxia Hipercapnia Hipercapnia Hipernatremia Hipoglicemia Coma hiperglicémico não cetótico Cetoacidose diabética Acidose lática Hipercalcemia Hipocalcemia Hipertermia Hipertermia Encefalopatia de Reye Aminoacidemia Encefalopatia de Wernicke Porfiria Encefalopatia hepática Uremia Encefalopatia dialitica Crise Addisoniana	Infecciosas Meningite bacteriana Encefalite viral Encefalomielite pós-infecciosa Sífilis Sepse Febre tifóide Malária Síndrome de Waterhouse-Friderichsen Psiquiátricas Catatonia Outras Pós-ictal Isquemia difusa (infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias) Hipotensão Embolia gordurosa Encefalopatia hipertensiva Hipotiroidismo
2. Estruturais, simétricas		
Supratentoriais Oclusão de carótida interna bilateral Oclusão de artéria cerebral anterior bilateral	Hemorragia subaracnoide Hemorragia talámica Trauma – contusão, concussão Hidrocefalia	Infratentoriais Oclusão da artéria basilar Tumor de tronco cerebral Hemorragia pontina
3. Estruturais, assimétricas		
Supratentoriais Púrpura trombocitopênica trombótica Coagulação intravascular disseminada Endocardite marântica Endocardite bacteriana Embolia gordurosa Massa hemisférica (tumor, sangramento) com herniação	Hemorragia subdural Hemorragia intracerebral Apoplexia pituitária Infarto supratentorial maciço Leucoencefalopatia multifocal Doença de Creutzfeldt-Jakob Adrenoleucodistrofia Vasculite cerebral Abscesso cerebral Empiema subdural	Tromboflebite Esclerose múltipla Leucoencefalopatia associada à quimioterapia Encefalomielite aguda disseminada Infratentoriais Isquemia de tronco cerebral Hemorragia em tronco cerebral

mente devem ser bilaterais e/ou extensas, sendo portanto identificadas em exames de imagem.

Avaliação do paciente com alteração da consciência

História clínica

Como já exposto, a avaliação inicial do paciente em coma é um desafio, principalmente porque se trata de um paciente cuja história é extremamente pobre e dependente da presença de terceiros. Portanto, a entrevista com familiares ou testemunhas é fundamental nesta fase. O emergencista deve também neste momento tentar achar dados que auxiliem no raciocínio diagnóstico (pacientes porta-

dores de doenças crônicas costumam levar esta informação junto com os documentos pessoais).

A cronologia dos eventos que cursaram com o coma também é importante. A presença de cefaleia intensa, com náuseas e vômitos é sugestiva de lesões que levam ao aumento da pressão intracraniana. A presença de déficits motores em hemicorpo de instalação aguda são mais comuns em eventos isquêmicos. Lesões de tronco principalmente de caráter isquêmico costumam iniciar-se com sintomas como vertigem, diplopia, perda visual, entre outras.

Antecedentes de traumatismo, uso de medicamentos (anticonvulsivantes, opioides, insulina etc.) uso de drogas ilícitas, doenças preexistentes (neurológica, psiquiátrica, renal, hepática etc.) são informações valiosas.

O tempo de instalação do quadro também é muito importante podendo diferenciar causas agudas (isquemia, trauma, crise convulsiva) de causas subagudas (processos expansivos, infecciosos, toxicometabólicos).

Exame físico geral

A avaliação inicial deve ser realizada de forma sistematizada para o rápido reconhecimento da causa responsável pela alteração de consciência e o seu pronto tratamento. Como toda patologia aguda, o ABCDE deve ser seguido visando a deixar o paciente estável e protegido para o seguimento da investigação.

Causas comuns de alterações da consciência são hipotensão, hipóxia e hipoglicemia e serão rapidamente identificadas se a abordagem sistemática for realizada. Ainda nesta abordagem emergencial uma atenção especial deve ser dada à temperatura, não somente para auxílio diagnóstico como também pelo fato de a hipertermia aumentar o dano neuronal.

Estabilizado o paciente, o emergencista ainda, no exame geral, deve voltar-se a alguns sinais que possam auxiliar no diagnóstico. As alterações hemodinâmicas extremas, como taquicardia ou bradicardia, junto com outros sinais autonômicos podem representar intoxicação exógena, sendo importante o pronto tratamento como será abordado posteriormente. Alguns sinais adicionais no exame físico, como marcas de seringa, presença de vestígios de cocaína na região nasal, hálito etílico, entre outros, devem ser procurados.

O exame físico geral minucioso é importante também para a suspeita de doenças crônicas como hepatopatias (presença de alterações na palpação do fígado, teleangiectasias, ginecomastias), cardiopatias (sopros na ausculta, turgência jugular), pneumopatias (cianose, baqueteamento digital, alterações na ausculta pulmonar), entre outras.

A inspeção cuidadosa da cabeça e do restante do corpo deve ser realizada a fim de encontrar indícios de trauma. Sinais de escoriação, presença de liquor em região
nasal ou auricular, hematoma periorbitário, hematoma
retroauricular, hematoma subgaleal devem ser investigados e em qualquer suspeita de trauma a estabilização com
colar cervical deve ser realizada já no momento da abordagem inicial. Escoriações pelo corpo, assim como sinais
de fratura, devem também ser pesquisadas.

Exame neurológico

O exame neurológico será importante para tentar definir se existem danos estruturais do sistema nervoso central (SNC), assim como a sua topografia ou se as alterações são eminentemente decorrentes de outros distúrbios, como toxicometabólicos. Caso existam danos neurológicos estruturais, o exame neurológico pode dar também uma estimativa da gravidade de tais lesões. Por questões práticas ele pode ser dividido em: avaliação do nível de consciência, padrão de resposta motora, pupilas (tamanho e resposta ao estímulo luminoso), motricidade ocular, ritmo respiratório e outros reflexos de tronco.

Nível de consciência

O exame do nível de consciência deve ser descrito com os maiores detalhes possíveis utilizando diferentes estímulos, como auditivo, visual e doloroso. A utilização de termos como torpor, obnubilação, sonolência etc. não é encorajada, uma vez que aumenta a subjetividade da avaliação.

Deve-se iniciar o exame com estímulo auditivo chamando o paciente pelo nome ou dar um comando como abrir os olhos; na medida que houver ausência de resposta, aumentar a intensidade do estímulo. Deve-se tomar o cuidado de solicitar que o paciente abra e movimente os olhos para evitar a confusão com quadros de lesões de tronco que simulam o coma (p. ex., síndrome do cativeiro ou do encarceramento). Caso a resposta seja negativa deve-se aplicar o estímulo visual; ao abrir os olhos do paciente fazer um movimento de ameaça com a própria mão contra o seu olho. Finalmente, caso a resposta seja negativa a todos os estímulos segue-se a avaliação da resposta à dor. Sugere-se evitar estímulos em membros para não haver confusão da ausência de resposta devido à eventual polineuropatia; portanto, a parte do corpo aconselhada para estímulo é a região supraorbitária. Conforme o padrão de resposta pode-se ter uma ideia da intensidade da alteração do nível de consciência (p. ex., pacientes que vocalizam com o estímulo nas fases iniciais apresentam alteração menos intensa do nível de consciência).

Com o intuito de quantificar as alterações de consciência, foram elaboradas algumas escalas de coma, entre elas, a escala de coma de Glasgow, desenvolvida inicialmente para avaliação de vítimas de trauma é a mais difundida em razão de ser simples e de rápida aplicação. Esta escala baseia-se na análise de três parâmetros: abertura ocular, resposta motora e resposta verbal (Quadro 2). A pontuação é dada pela melhor resposta obtida, o valor mínimo é 3 (ausência de qualquer resposta) e o máximo é 15.

Outra escala de coma, mais conhecida no meio neurológico, é a escala de Jouvet. Ela foi desenvolvida para análise do chamado estado vegetativo persistente e apresenta como vantagem a abordagem da perceptividade (análise da integridade cortical) e da reatividade (análise da integridade das conexões do tronco encefálico, SARA e córtex).

Embora as duas escalas sejam muito importantes para quantificação e acompanhamento da evolução do doente, elas não substituem a descrição minuciosa de cada passo do exame da consciência, conforme já descrito.

Avaliação da resposta motora

Faz parte desta etapa a avaliação do tônus muscular, reflexos profundos, movimentos musculares espontâneos ou desencadeados por estímulos (auditivo e doloroso).

Parâmetro	Resposta Observada	Escore
Abertura ocular	Espontânea	4
	Estímulos Verbais	3
	Estímulos Dolorosos	2
	Ausente	1
Melhor Resposta	Orientado	5
Verbal	Confuso	4
	Palavras inapropriadas	3
	Sons ininteligíveis	2
	Ausente	1
Melhor resposta	Obedece a comandos verbais	6
motora	Localiza estímulos	5
	Retirada inespecífica	4
	Padrão flexor (decorticação)	3
	Padrão extensor (descerebração)	2
	Ausente	1



Figura 1.

O tônus muscular raramente é alterado em comas metabólicos e a presença de rigidez bilateral pode ser encontrada na intoxicação por antagonistas dopaminérgicos (síndrome neuroléptica maligna) ou no coma hepático. De muito valor, é a resposta assimétrica a estímulos, sugestiva de danos estruturais, porém algumas alterações metabólicas, como hipoglicemia podem menos frequentemente causar este tipo de resposta. Movimentos anormais, como tremores e mioclonias, são importantes de serem identificados e sugerem etiologia metabólica ou tóxica em detrimento de causas estruturais. Já a presença de movimentos rítmicos e sincrônicos é sugestiva de crise convulsiva, devendo alertar para a possibilidade de estado de mal epiléptico como causa do coma.

Algumas posturas reacionais ao estímulo doloroso, devido ao correlato anatômico, são importantes de serem pontuadas, e serão descritas na ordem em que aparecem na deterioração craniocaudal:

- Decorticação: adução de membros superiores com flexão dos cotovelos, punhos e dedos, associada à extensão de membros inferiores. Ocorre em lesões corticais e subcorticais acima do mesencéfalo (Figura 1).
- Descerebração: extensão e pronação de membros superiores aliada à extensão de membros inferiores. Classicamente descrita em animais com lesões abaixo do núcleo rubro (lesão em nível mesencefálico), com predomínio de função do trato vestibuloespinhal; entretanto, o correlato neuroanatômico em humanos é menos claro com casos de lesões acima do núcleo rubro evoluindo com descerebração (Figura 1).
- Vale a pena citar uma postura que foi associada a lesões pontinas, embora incomum, na qual o indivíduo apresenta postura extensora de membros superiores com flacidez ou resposta flexora fraca de membros inferiores, sendo então denominada por alguns autores "decorticação invertida".
- Por fim em lesões que acometem o neuroeixo até o bulbo ocorre a flacidez encontrada na morte encefálica.

Avaliação das pupilas e fundo de olho

O diâmetro pupilar é dado pela ação conjunta das duas divisões do sistema nervoso autônomo: o parassimpático, através do nervo oculomotor que causa constrição pupilas (miose) e pela ação do simpático que causa a dilatação pupilar (midríase).

O reflexo pupilar de constrição (reflexo fotomotor) tem a aferência através do nervo óptico, quiasma e trato óptico que faz conexão com o núcleo de Edinger-Westphal (localizado no mesencéfalo); a eferência sai do núcleo citado e através do nervo oculomotor chega ao músculo esfincter da pupila reduzindo o diâmetro após o estímulo visual (reflexo fotomotor direto). Chama-se reflexo consensual a redução do diâmetro pupilar contralateral ao estímulo luminoso e é explicado pelo fato de o estímulo aferente ser transmitido do núcleo de Edinger-Westphal para o nervo oculomotor contralateral ao estímulo.

A via simpática origina-se bilateralmente no hipotálamo e apresenta trajeto descendente sem cruzar até a coluna intermediolateral da medula (segmentos C8-T3) e faz sinapse com o segundo neurônio. Este deixa o SNC e faz sinapse com o gânglio estrelado da cadeia simpática paravertebral. O terceiro neurônio emite prolongamentos que acompanham a carótida e a artéria oftálmica alcançando o globo ocular e inervando o músculo dilatador da pupila causando a dilatação.

Lesões em diferentes regiões encefálicas ou nos nervos responsáveis pela motricidade pupilar podem causar alterações características no diâmetro pupilar que auxiliam no diagnóstico topográfico em um paciente comatoso (Figura 2). Adicionalmente, o exame do padrão e da reatividade pupilar pode identificar pacientes em processo de herniação sobre o tronco e também ajuda a diferenciar lesões estruturais de quadros metabólicos. Frente a isso vale ressaltar o padrão pupilar mais encontrado de acordo com o local da lesão.

As lesões do tálamo podem cursar com pupilas mióticas com preservação do reflexo fotomotor. Este padrão

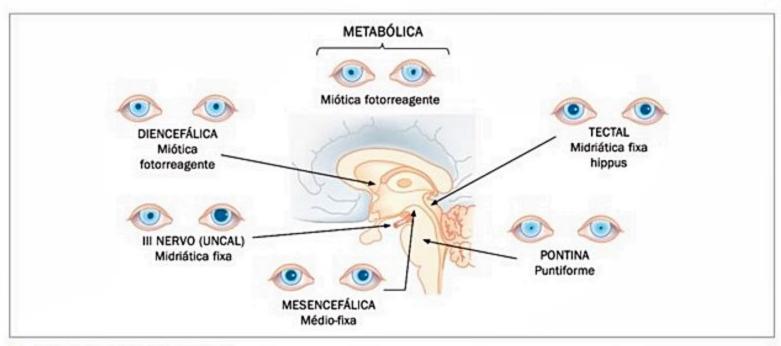


Figura 2. Pupilas encontradas no coma.
Modificada de Plum F, Posner JB. The diagnosis of stupor and coma 1995, 4. ed., Philadelphia: FA Davis.

é explicado pela lesão exclusiva do sistema simpático e é também conhecido como "pupila diencefálica". Importante ressaltar que este padrão pupilar pode ser encontrado também em processos toxicometabólicos que cursam com o coma.

As lesões mesencefálicas podem cursar com basicamente dois tipos de pupilas a depender da extensão e da localização da lesão. Em lesões que acometem a porção anterior ou então em lesão extensa, o padrão pupilar é de uma pupila de tamanha médio e com reflexo fotomotor ausente (denominada pupila médio-fixa). Caso a lesão acometa mais a porção posterior do mesencéfalo, na porção tectal, haverá o comprometimento maior do sistema parassimpático e, portanto, encontra-se uma pupila midriática e não fotorreagente (pupila tectal). Nesse contexto pode ser encontrado um movimento espasmódico e rítmico de contração e dilatação que é denominado hippus.

Lesões da ponte cursam com uma pupila em extrema miose (pupila puntiforme) que é resultado de lesão do sistema simpático associado à possível lesão de fibras ascendentes que inibem o núcleo de Edinger-Westphal (parassimpático). O reflexo motor neste caso está presente, mas é difícil de ser visualizado devido ao pequeno tamanho das pupilas.

A presença de assimetria das pupilas (anisocoria) é sempre um sinal de alarme, pois pode ser devido a patologias graves como herniação cerebral, conforme citado. A assimetria pode representar uma midríase de um lado ou miose do outro e, portanto, outros sinais são necessários para a diferenciação. Em lesões do nervo oculomotor (III nervo) existe uma midríase com diminuição do reflexo no lado afetado acompanhado de alteração da motricidade ocular e pode ser encontrada na herniação uncal, compressão por aneurisma de artéria comunicante posterior entre outros (pupila uncal). Já em comprometimentos do sistema simpático, como na síndrome de

Horner, a pupila afetada é miótica e reativa, sendo possível encontrar outros sinais como semiptose, enoftalmia e anidrose a depender do local da lesão (síndrome Claude Bernard-Horner).

Em casos com suspeita de intoxicação, o padrão pupilar pode ser de grande auxílio diagnóstico, algumas substâncias cursam com midríase ao passo que outras causam miose, conforme ilustrado no Quadro 3.

Por fim é importante enfatizar que até 20% das pessoas normais apresentam assimetria de até 1 mm das pupilas (anisocoria fisiológica). Nesses casos, a diferença entre os diâmetros fica igual em ambiente iluminado e ambiente com pouca luz.

No que tange ao exame de fundo de olho, alguns sinais são válidos ressaltar, pois auxiliam no diagnóstico: papiledema com hemorragia retiniana (hipertensão intracraniana), hemorragia sub-hialoide (hemorragia subaracnoide), manchas de Roth (endocardite, vasculites, leucemia). Apesar de facilitar o exame, o emprego de colírios que causam midríase é fortemente desencorajado, pois altera a resposta pupilar que é um parâmetro muito importante na avaliação evolutiva do paciente com coma.

Motricidade ocular

A movimentação ocular é feita de maneira conjugada e sofre influência de regiões encefálicas, cerebelo e tronco. No indivíduo normal, o estímulo para a movimentação ocular inicia-se no lobo frontal contralateral e por meio de fibras descendentes que cruzam na ponte e fazem sinapse com a formação reticular paramediana (PPRF). A PPRF é um grupo de neurônios que tem conexão com o nervo abducente (VI par) que movimenta o músculo retolateral; o abducente por sua vez, conecta-se com o nervo oculomotor do outro lado através do fascículo longitudinal medial, nervo responsável pela movimentação do retomedial. É por este complexo circuito que quando se olha para um

Classes de substâncias	Estado mental	Pupilas	Sinais vitais	Outras manifestações	Exemplos
Simpaticomiméticos	Hiperalerta, agitação, alucinações, paranóia	Midríase	Hipertermia, taquicardia, hipertensão, taquipneia, hiperpneia	Diaforese, tremor, hiperreflexia, crise epiléptica	Cocaína, anfetamina, efedrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina, teofilina, cafeína
Anticolinérgicos	Hipervigilância, agitação, alucinações, delírio, voz murmurada, coma	Midríase	Hipertermia, taquicardia, hipertensão, taquipneia	Pele avermelhada e seca, mucosas secas, redução dos ruídos intestinais, retenção urinária, mioclonia, coreoatetose, crise epiléptica	Antihistamínicos, antidepressivos tricíclicos, ciclobenzaprina, orfenadrina agentes antiparkinsonianos, antiespasmódicos, fenotia- zínicos, atropina, escopolam na, alcaloides da beladona
Alucinógenos	Alucinações, distorções da percepção, despersonalização, sinestesia, agitação	Midríase	Hipertermia, taquicardia, hipertensão, taquipneia	Nistagmo	Feniciclina, LSD, mescalina psilocibina, anfetaminas
Opioides	Depressão do SNC, coma	Miose	Hipotermia, bradicardia, hipotensão, hipopneia, bradipneia	Hiporreflexia, edema pulmonar, marcas de punção venosa	Opiáceos (heroína, morfina metadona, oxicodona, hidromorfona), difenoxilato
Sedativos-hipnóticos	Depressão do SNC, confusão, coma	Miose	Hipotermia, bradicardia, hipotensão, hipopneia, bradipneia	Hiporreflexia	Benzodiazepínicos, barbitúricos, carisoprodol, meprobamato, glutetimida, álcoois, zolpidem
Colinérgicos	Confusão, coma	Miose	Bradicardia, hipertensão ou hipotensão, taquipneia ou bradipneia	Salivação, incontinência urinária e fecal, diarreia, vômitos, diaforese, lacrimejamento, cólicas, broncoespasmo, fasciculações, fraqueza, crise epiléptica	Organofosforados, carbamato, nicotina, pilocarpina, piridostigmina, edrofônio, betanecol, urecolina
Serotoninérgicos	Confusão, agitação, coma	Midríase	Hipertermia, taquicardia, hipertensão, taquipneia	Tremor, mioclonia, hiperreflexia, clônus, diaforese, rubor, trismo, rigidez, diarreia	IMAOs isoladamente ou com: ISRSs, meperidina, dextrometorfan, tricíclicos, L-triptofano
Antidepressivos tricíclicos	Confusão, agitação, coma	Midríase	Hipertermia, taquicardia, hipertensão, hipotensão, hipopneia	Crise epiléptica, mioclonia, coreoatetose, arritmia cardíaca e distúrbios de condução	Amitriptilina, nortriptilina, imipramina, clomipramina, desipramina, doxepina

lado a movimentação dos olhos é realizada de maneira conjugada e simétrica. A presença de conexões dos núcleos vestibulares com a PPRF é responsável pelo reflexo obtido quando se faz a rotação cefálica e os olhos desviam para o lado oposto (reflexo oculocefálico).

A avaliação da movimentação ocular no paciente em coma deve ser dividida em três etapas: (1) observação da posição primária; (2) movimentos oculares espontâneos; e (3) reflexo oculocefálico.

Alteração na posição primária, como um estrabismo convergente ou divergente, deve ser pesquisada, pois pode representar uma paralisia de algum dos nervos responsáveis pela motricidade ocular, como o estrabismo divergente causado pela lesão do III nervo (retomedial)

Os desvios conjugados do olhar podem representar lesões hemisféricas extensas com o olhar voltado para o lado da lesão (Foville superior) por ação do centro ocular frontal contralateral preservado. Quando a lesão compromete a PPRF, o desvio ocular, assim como a hemiparesia, acontece para o lado contrário ao da lesão (Foville inferior). Quando o desvio ocular é acompanhado de intenso nistagmo deve-se considerar a possibilidade de crise convulsiva. Os desvios verticais para baixo e para cima podem ocorrer em lesões talâmicas, mesencefálicas ou pontinas.

Os movimentos oculares espontâneos podem ocorrer de diferentes maneiras. Quando um paciente que aparenta estar em coma realiza movimentos propositais com
os olhos deve-se suspeitar fortemente de síndrome do cativeiro. Em situações de lesão toxicometabólica ou lesões
hemisféricas bilaterais, em que existe a preservação das
estruturas do tronco, o paciente pode apresentar um movimento conjugado alternado de excursão horizontal que
simula um seguimento; tal movimento é denominado
varredura. Quando o paciente apresenta movimentos verticais repetidos caracterizados por uma fase rápida para
baixo seguida de uma fase lenta no retorno, denominase esse achado de bobbing, geralmente encontrado em
lesões pontinas extensas. Nesses casos, acompanha-se de
abolição da movimentação ocular horizontal.

O reflexo oculocefálico é testado pela rotação (horizontalmente), flexão e extensão (verticalmente) da cabeça. Deve-se certificar-se antes da realização se o paciente apresenta suspeita de lesão traumática da coluna cervical. Nesses casos, o reflexo deve ser substituído pela prova calórica, que consiste em injetar cerca de 50 mL de água fria ou aquecida; após certificar-se pela otoscopia que o conduto auditivo esteja livre e posicionar a cabeça no centro com inclinação de 30° instila-se a água no conduto. Em condições normais, a água fria provoca um desvio ocular tônico para o lado estimulado com nistagmo em direção à linha média. Nos indivíduos comatosos, geralmente é encontrado o desvio tônico sem nistagmo e quando este último estiver presente deve-se suspeitar de transtornos conversivos. O estímulo com água aquecida causa uma resposta inversa e o estímulo em ambos os ouvidos provoca um desvio dos olhos para cima (água quente) ou para baixo (água fria). A ausência de qualquer resposta às provas calóricas significa lesão grave de tronco e implica em um prognóstico reservado. A presença da abdução de um olho sem a adução do contralateral sugere lesão do oculomotor ou do fascículo longitudinal medial, o que em pacientes comatosos sugere etiologia estrutural do coma por lesão mesencefálica. Já a adução de um olho sem a abdução do outro é sugestiva de lesão do abducente que pode ocorrer na hipertensão intracraniana.

O coma devido lesão toxicometabólica também pode causar alterações da motricidade ocular. Intoxicações por benzodiazepínicos ou barbitúricos podem inibir o reflexo oculocefálico; a abolição dos reflexos na prova calórica com demais reflexos de tronco íntegros podem ocorrer na deficiência de tiamina (encefalopatia de Wernicke). Intoxicação combinada com fenotiazídicos (clorpromazina) e benzodiazepínicos pode levar ao aparecimento de bobbing reverso (desvio lento para baixo com fase rápida para cima).

Ritmo respiratório

Para haver a respiração regular é preciso a integridade de estruturas do tronco e corticais. Alguns padrões respiratórios anormais podem ser associados a lesões em determinadas regiões e valem ser ressaltados (Figura 3).

- Ritmo de Cheyne-Stokes: é representado por um padrão cíclico em que há o aumento crescente na amplitude dos movimentos respiratórios seguido de decremento progressivo culminando com período de apneia de alguns segundos. Pode representar disfunção diencefálica, mas pode ser encontrado em idosos e pacientes com insuficiência cardíaca.
- Hiperventilação neurogênica central: consiste no aumento mantido da frequência e da amplitude respiratórias e pode ser encontrada em lesões mesencefálicas.
- Respiração apnêustica: é caracterizada por períodos de respiração rápida com pausa respiratória em inspiração profunda, encontrada em lesões pontinas.
- Respiração em salvas: incursões respiratórias periódicas agrupadas, irregulares em frequência e amplitude com pausas variáveis entre as salvas, encontrada em lesões bulbares altas.
- a) Respiração atáxica: ritmo irregular, com flutuação da amplitude e da frequência. Encontrada em lesões bulbares.
- b) Apneia: falência dos mecanismos de controle respiratório, na qual não há incursão respiratória ao estímulo adequado ao centro respiratório que é a hipercapnia e denota lesão bulbar grave. Deve ser diferenciada de intoxicações exógenas (sedativos) e lesões cervicais alta (controle da musculatura respiratória).

As alterações evolutivas do padrão respiratório (Figura 4) podem ser importantes para determinar a progressão da lesão neurológica e a necessidade de suporte ventilatório.

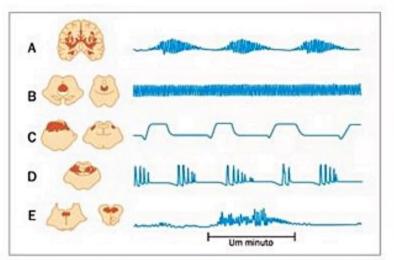


Figura 3. Padrões respiratórios anormais associados a lesões estruturais (áreas hachuradas). Traçados de pneumografia toracoabdominal. (A) Ritmo de Cheyne-Stokes – lesão diencefálica difusa. (B) Hiperventilação neurogênica central – lesão mesencefálica baixa ventral ao aqueduto de Sylvius e pontina alta ventral ao quarto ventrículo. (C) Respiração apnêustica – lesão dorsolateral do tegmento pontino. (D) Respiração em salvas – lesão de tegmento pontino baixo. (E) Respiração atáxica – lesão em região dorsolateral do bulbo

Modificada de Plum F, Posner JB. The diagnosis of stupor and coma, 4.ed., Philadelphia: FA Davis, 1995).

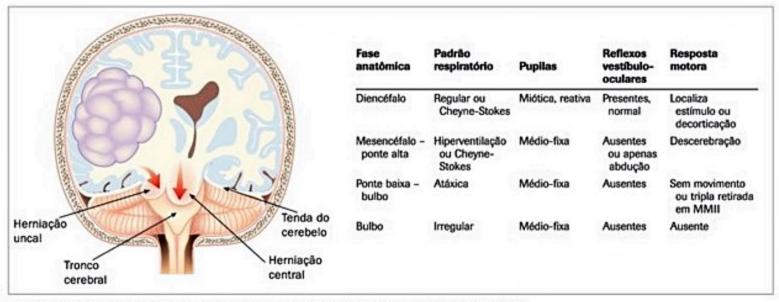


Figura 4. Achados clínicos de deterioração rostro-caudal por herniação transtentorial central.
Adaptada de Young GB. Stupor and coma in adults. UpToDate 2007. Disponível em www.uptodate.com.

Outros reflexos de tronco

Adicionalmente aos reflexos já citados, é importante a pesquisa de outros reflexos como:

- Corneopalpebral: fechamento bilateral das pálpebras secundário a estímulo com algodão sobre a superfície da córnea. A aferência é dada pelo nervo trigêmeo e a eferência é pelo nervo facial com integração na ponte.
- Reflexo de tosse: obtido com estimulação da carina durante aspiração da cânula traqueal em paciente intubados. Participam neste reflexo o nervo vago e o glossofaríngeo com integração no bulbo.
- Reflexo nauseoso: elevação simétrica do palato mole após estímulo sensitivo. Mediado pelos nervos glossofaríngeo e vago com integração no bulbo.

Diferenciação entre comas metabólico e secundário à lesão estrutural

Apesar de algumas vezes ser impraticável a realização da diferenciação, existem alguns sinais que podem ajudar muito na suspeição de uma das causas e no pronto manejo.

- Nível de consciência: pacientes com distúrbios metabólicos tendem a ter alterações mais discretas do nível de consciência ou apresentar grandes flutuações. O paciente com lesão estrutural, por sua vez, tende a manter ou piorar progressivamente o nível de consciência.
- Respiração: respirações profundas e frequentes geralmente são observadas em quadros metabólicos, apesar de raramente serem encontradas em pacientes com lesões pontinas.
- Fundo de olho: hemorragia sub-hialoide ou papiledema sugerem fortemente a presença de dano estrutural encefálico. São raras as causas de papiledema secundário a alterações toxicometabólicas.
- Pupilas: geralmente afecções toxicometabólicas causam uma pupila miótica e reativa. São raras as causas de intoxicação que possam cursar com pupilas sem reatividade (bloqueadores neuromusculares, barbitúricos etc.).

- Motricidade ocular: presença de assimetria é sugestivo de lesão estrutural.
- Motricidade espontânea: a presença de movimentos em varredura sugere fortemente a presença de distúrbio toxicometabólico.
- Movimentos anormais: mioclonias ou tremores generalizados são frequentemente encontrados em distúrbios toxicometabólicos.

Apesar de os sinais descritos ajudarem na diferenciação deve-se ter em mente que existem causas metabólicas que mimetizam lesões estruturais (p. ex., hipoglicemia) e lesões estruturais que mimetizam causas metabólicas (p. ex., vasculites).

Síndromes de herniação encefálica

Dada à gravidade e à necessidade de pronto diagnóstico estas síndromes devem ser expostas separadamente. Herniação encefálica ocorre quando em um regime grave de hipertensão intracraniana ocorre deslocamento ou redistribuição de parte do parênquima encefálico, geralmente em direção ao forame da tenda do cerebelo levando à compressão do tronco encefálico. Os dois tipos de herniação a serem descritos são a herniação central e a uncal (ou lateral). Ambas aparecem como uma sequência de eventos neurológicos que apresentam progressão rostrocaudal (Figura 4), o primeiro se desenvolve a partir de um gradiente de pressão simétrico do encéfalo sobre do tronco (exemplo clássico é de hidrocefalia) e o segundo geralmente decorre de uma lesão assimétrica com efeito de massa (tumor, hematoma intraparenquimatoso) deslocando o lobo temporal e consequente compressão do úncus sobre estruturas do tronco.

Na herniação central, os sintomas iniciais são de alteração moderada do nível de consciência, com perda da capacidade de concentração e/ou agitação. Este é acompanhado de pupilas mióticas e reagentes e seguido de alteração da motricidade ocular vertical e sinais de acometimento piramidal bilateral. Essa é a chamada fase diencefálica da herniação central que se não resolvida progride com postura decorticada, seguida de postura descerebrada e pupilas mediofixas (fase mesencefálica), evoluindo com abolição dos reflexos de tronco no sentido craniocaudal. Na herniação uncal, quando o úncus do lobo temporal se insinua sobre o forame da tenda do cerebelo ocorre compressão do nervo oculomotor. Observa-se inicialmente midríase ipsilateral (pupila uncal), evoluindo com sinais de paralisia completa do nervo oculomotor ipsilateral, seguida de sinais de resposta motora assimétrica sugestiva de lesão diencefálica (decorticação) e mesencefálica (descerebração) contralaterais à herniação, além de hemiplegia contralateral. Com evolução da herniação e do dano grave a todo mesencéfalo a descerebração passa a ser bilateral e a pupila, que inicialmente estava dilatada, diminui de tamanho podendo ficar média ou pouco midriática devido à compressão das vias simpáticas no tronco.

A presença de sinais de hipertensão intracraniana como papiledema e a tríade de hipertensão, bradicardia e bradipneia (tríade de Cushing) podem acontecer na herniação e indicam necessidade de intervenção imediata.

Abordagem sistematizada

Pelo fato de tratar-se, na maioria das vezes, de patologias potencialmente fatais, a abordagem inicial do coma deve ser feita de maneira sistematizada para minimizar o dano neurológico (Figura 5).

- ABCD inicial deve ser realizado priorizando as intervenções já bem estabelecidas nesta abordagem. A monitoração dos sinais vitais deve ser realizada em todos pacientes.
- Quando existir suspeita de trauma deve ser realizada a imobilização da coluna cervical.
- A suplementação de oxigênio deve ser realizada com intuito de manter saturação de O₂ acima de 90%.
- Deve ser assegurado um acesso venoso calibroso, sendo neste momento realizado a coleta de exames laboratoriais.
- A hipotensão (pressão arterial média abaixo de 70 mmHg) deve ser evitada com a infusão de cristaloides e, se necessário, drogas vasopressoras.
- 6. Em todos os pacientes, deve-se determinar a glicemia capilar. Caso não seja possível deve-se iniciar a infusão de solução glicosada hipertônica (50 mL de glicose a 50%). A reposição de tiamina é recomendada neste momento para evitar encefalopatia de Wernicke.
- 7. Na presença de sinais clínicos de herniação, devem ser realizadas medidas para diminuir temporariamente a pressão intracraniana, como infusão de manitol (0,5 a 1 g/kg) ou hiperventilação.
- Caso exista suspeita de crise convulsiva deve-se administrar fenitoína (10 a 20 mg/kg, IV, 50 mg/minuto).
- Caso haja suspeita de intoxicação exógena, deve ser realizada lavagem gástrica por sonda e administração de carvão ativado. Caso haja alta suspeita de intoxicação por opioide, deve ser administrado naloxona (0,4 a 2,0 mg, IV)

e sob alta suspeita de intoxicação por benzodiazepínico, flumazenil (0,2 mg/minuto, IV, com dose máxima de 1 mg).

 Na presença de quadro febril ou sinais meníngeos, deve ser administrado ceftriaxona (2 g, IV, 12/12 horas) e aciclovir (10 mg/kg, IV, 8/8 horas).

Investigação complementar

Os exames complementares são fundamentais para dar suporte às suspeitas levantadas durante a avaliação clínica inicial. A análise laboratorial, conforme já pontuado, deve ser realizada no manejo inicial com exames básicos como hemograma, eletrólitos, função hepática e renal, coagulograma, hemocultura e gasometria são mandatórios; em casos selecionados pode-se dosar certas medicações e realizar screening toxicológico.

No momento que o paciente estiver estabilizado devese realizar um exame de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) mesmo com suspeita muita alta de quadro toxicometabólico, pois, como já pontuado, existem lesões estruturais que podem simular quadro metabólicos. Deve-se ter em mente que algumas lesões estruturais agudas, principalmente as de caráter isquêmico, apresentam exame de imagem inicial normal.

A punção lombar com análise do líquido cefalorraquidiano é de extrema importância em casos suspeitos de infecção ou hemorragia subaracnoide com tomografia normal. Deve sempre ser realizada após exame de imagem para afastar causas que contraindiquem a punção (p. ex., herniação). O exame de liquor também pode dar informações a respeito da pressão intracraniana quando o paciente não se encontra agitado.

Prognóstico

O coma por si só determina uma maior gravidade à doença de base e encerra pior prognóstico com elevada mortalidade. Grande parte dos doentes evolui a óbito, mas uma parte evolui para um estado no qual o alerta é recuperado, com ciclo sono-vigília preservado, porém não há qualquer sinal de atividade cortical ou percepção aparente, conhecido como estado vegetativo persistente. É mais fácil determinar que o paciente se encontre em morte encefálica do que prever uma das possíveis evoluções do coma: recuperação completa, recuperação com sequelas graves e dependência, evolução para estado vegetativo persistente ou óbito. Alguns estudos têm usado a escala de Glasgow para estratificação destes pacientes (Quadro 4).

Determinar o prognóstico e assim o possível desfecho final dos pacientes em coma tem se mostrado um desafio diário na prática neurológica e é de interesse não só da equipe médica que cuida do paciente como também da família. Essa perspectiva traz um grande impacto nas condutas a serem tomadas sobre o caso, como até quando realizar medidas invasivas no doente, e dividem opiniões.

Alguns fatores têm sido estudados como preditores do prognóstico neurológico, entre eles figuram a etiologia do coma, a idade, o nível de consciência, a presença

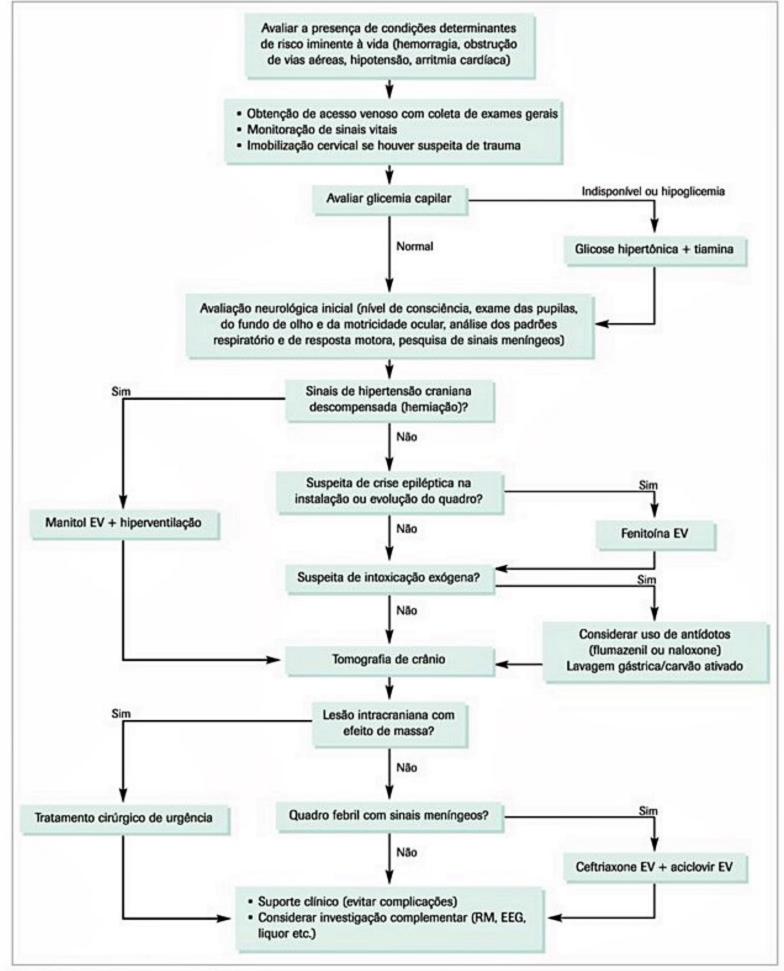


Figura 5. Abordagem sistematizada do coma.

1	Morte	Persistência do coma até a morte
2	Estado vegetativo persistente	Ausência de função cortical ou percepção aparentes. Ciclo sono-vigília presente
3	Incapacidade grave	Consciente, mas incapaz Paciente necessita de auxílio para as atividades da vida diária devido a função motora ou cognitiva limitada
	Incapacidade moderada	Incapaz, mas independente Paciente realiza atividades de vida diária, mas encontra-se incapacitado para o trabalho Entre os possíveis déficits, é citado afasia, hemiparesia, ataxia, disfunção cognitiva ou de memória, ou alterações de personalidade
5	Boa recuperação	Retorno à vida normal, incluindo o trabalho a despeito de possível déficit motor ou cognitivo

de sinais de comprometimento de tronco encefálico, a duração do coma. Além disso, alguns estudos tentam correlacionar o prognóstico neurológico com achados de exames complementares, entre eles a neuroimagem e estudos eletrofisiológicos.

A etiologia do coma tem papel determinante para o prognóstico neurológico. Causas toxicometabólicas têm sido classicamente associadas a melhor desfecho clínico quando comparadas a causas estruturais. Estudos de Bates para causas não traumáticas de coma tem determinado boa recuperação de pacientes com etiologia toxicometabólica (25%) contra 3% de pacientes com etiologia cerebrovascular e 7% com encefalopatia anóxica. Para as duas etiologias do coma mais extensamente estudadas, trauma cranioencefálico (TCE) e encefalopatia anóxica, o prognóstico no primeiro é melhor que no último, com taxas de mortalidade variando de 40 a 50% no TCE contra 54 a 88% na encefalopatia anóxica (Figura 6).

A idade é outro fator invariavelmente associado a pior prognóstico. Pacientes mais idosos têm pior prognóstico de recuperação neurológica, mas como também tem maior período de recuperação, pode ser arriscado prever recuperação final em avaliações muito precoces. Dos pacientes que sobrevivem ao coma por TCE, mais de 60% com idade inferior a 20 anos tem boa recuperação funcional, comparados com menos de 30% daqueles acima de 50 anos. Esse número fica pior ainda chegando à boa recuperação funcional para somente 5% dos pacientes acima dos 60 anos de idade.

O nível de consciência, avaliado pela escala de coma de Glasgow, tem especial valor preditivo, principalmente em pacientes vítimas de TCE. A avaliação do padrão de resposta motora tem especial valor, com respostas motoras em decorticação e descerebração conferindo alta mortalidade e evolução para estado vegetativo persistente. Essa evolução desfavorável é encontrada em mais de 80% dos pacientes com ausência de resposta motora ao estímulo

doloroso. Outros sinais clínicos, como ausência de alguns reflexos de tronco, predizem prognóstico desfavorável no coma. A ausência de reflexo fotomotor está associada à morte ou à evolução para estado vegetativo persistente em 97% dos pacientes em encefalopatia anóxica.

A duração do coma tem importante relação com o prognóstico neurológico, quanto maior a duração de um coma, menores são as chances de uma boa recuperação. Estudos retrospectivos têm mostrado que pacientes em coma devido a causas não traumáticas ao final de um mês tem chances remotas de recuperação e evoluem em estado vegetativo persistente. A mortalidade no coma é maior nos primeiros dias em que a maioria dos sobreviventes evolui para estado vegetativo, a evolução natural do coma (Figura 7).

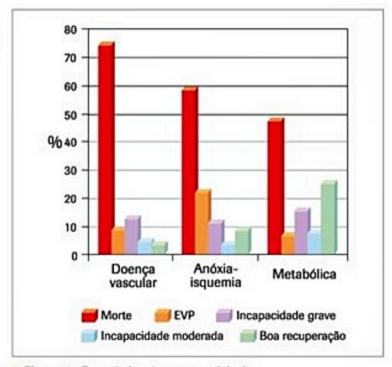


Figura 6. Prognóstico do coma – etiologia.

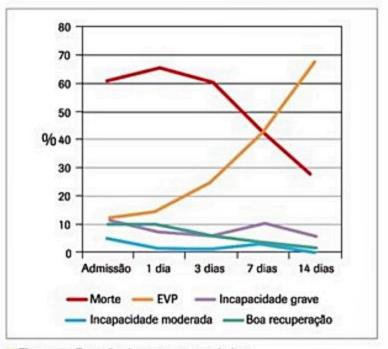


Figura 7. Duração do coma - prognóstico.

Entre os estudos eletrofisiológicos, alguns padrões de eletroencefalograma associam-se a pior prognóstico neurológico, como o padrão isoelétrico e de surto-supressão. Além destes, o "coma alfa", quando presente em vítimas de trauma ou encefalopatia anóxica está associado à taxa de mortalidade de 60 a 90%. A pesquisa de potencial evocado cortical somatossensitivo tem sido utilizada como marcador prognóstico, e sua ausência se correlaciona à evolução para morte ou estado vegetativo em mais de 90% dos casos. O potencial evocado auditivo também pode ser utilizado e ausência do pico v (originado na transição pontomesencefálica) está relacionada àmortalidade em mais de 90% dos casos de coma por trauma.

Alguns achados de exame de imagem correlacionamse a pior prognóstico em diversos estudos. Na tomografia computadorizada, apagamento das cisternas da base,
infarto do tronco e lesão axonal difusa conferem pior
prognóstico de recuperação. A presença de desvio de linha média maior de 1,5 cm prediz evolução para morte
ou estado vegetativo em 70% dos pacientes em coma.
Achados da ressonância magnética como acometimento
bilateral do corpo caloso ou da porção dorsolateral do
tronco encefálico também se relacionam a não recuperação do coma.

Estado Vegetativo e Morte Encefálica

Marcelo Calderaro Lécio Figueira Pinto

SUMÁRIO

Introdução, 327

Estado vegetativo: persistente?, 327

Morte encefálica, 330

Processo irreversível e de causa conhecida, 330

Fatores confundidores, 331

Parâmetros clínicos, 331

Considerações finais, 332

Referências bibliográficas, 332

Introdução

Quando um paciente entra em coma, independentemente da causa e mesmo que seja irreversível, este estado de consciência não perdura indefinidamente. Em algum momento, o paciente abrirá os olhos, condição que poderá caracterizar o chamado estado vegetativo, ou então perderá todas as funções de perceptividade e reatividade até mesmo de tronco encefálico, caracterizando a morte encefálica.

O objetivo deste capítulo é delinear um panorama dessas duas condições neurológicas e apresentar o debate atual em curso.

Estado vegetativo: persistente?

Recentemente a história de Theresa Marie (Terri) Schiavo ganhou a mídia. Após sofrer uma parada cardiorrespiratória, a despeito de permanecer em estado de completa dependência, a família, seus médicos, a corte americana e o público leigo debateram longamente sobre qual
seria seu real estado de consciência. De um lado, o marido e os médicos afirmavam que ela estava em um estado
vegetativo persistente. De outro, os pais alegavam que o
diagnóstico estaria incorreto, e que ela exibia claros sinais
de consciência, podendo vir a se recuperar a qualquer
momento. Aquilo que deveria ser um debate médico-científico tornou-se um conflito de interesses éticos e até mesmo econômicos. Não faltou quem deixasse de emitir sua

opinião sobre o caso, que teve ampla repercussão na imprensa. Mas quem estava certo, afinal?

Aqueles que sobrevivem a um dano neurológico agudo que leve ao coma, como uma parada cardiorrespiratória ou um traumatismo craniano, gradativamente ficam independentes de suporte hemodinâmico e ventilatório significativos. Os olhos se abrem espontaneamente ou a mínimos estímulos, mas não seguem um alvo de forma consistente. Tipicamente os olhos rastreiam o campo visual de um lado ao outro, mas não esboçam propósito de fixação. Piscamento a estímulos de ameaça pode ocorrer, mas raramente. Resposta estereotipada a sons está frequentemente presente, e alguns pacientes podem apresentar uma contratura muscular global (startle), piscamento e até flexão da cabeça. Isso não implica compreensão auditiva, pois não requer integridade cortical. Resposta autonômica a estímulos dolorosos é comum. Bocejamento, emissão de sons, mastigação e deglutição reflexa podem ocorrer, geralmente de forma não coordenada e insuficiente para garantir nutrição oral. O ciclo vigília-sono tipicamente está intacto.

Até o início da década de 70 do século XX, a comunidade científica não tinha uma terminologia única para descrever tal condição clínica, e diversos termos como síndrome apálica, coma vigil, entre outros, eram utilizados. Não havia tampouco um consenso do substrato anatomopatológico desta síndrome e nem métodos para avaliar e traçar um prognóstico para estes pacientes.

Em 1972, Jennett e Posner cunharam o termo estado vegetativo persistente, que ficou consagrado para descrever pacientes nesta situação. Vegetar, segundo a definição extraída do Oxford English Dictionary, significa ter "uma vida meramente física, desprovida de atividade intelectual ou relações sociais", e vegetativo seria usado para descrever "um corpo orgânico capaz de crescimento e desenvolvimento, mas desprovido de sensação e pensamento".

Na década de 1990, a Multisociety Task Force on Persistent Vegetative State, nos Estados Unidos, e o Royal College of Physicians Working Group, no Reino Unido, determinaram de forma independente, mas semelhante, os parâmetros médicos que definiriam o estado vegetativo persistente. São eles:

- Ausência de percepção de si próprio ou do meio ambiente, e sem capacidade de interagir com outros.
- Ausência de comportamento sustentado, reprodutível, com propósito ou voluntário, desencadeado por estímulos visuais, auditivos, táteis ou dolorosos.
- Ausência de compreensão ou expressão de linguagem.
 - Vigília intermitente e ciclo vigília-sono preservado.
- Funções autonômicas hipotalâmicas e de tronco encefálico suficientemente preservadas para garantir sobrevivência desde que fornecido cuidado médico e de enfermagem.
 - Incontinências fecal e urinária.
- Nervos cranianos preservados (reflexos pupilares, oculocefálico, corneopalpebral, vestíbulo-ocular, tosse) e reflexos medulares.

Ainda que com críticas, esse termo foi amplamente aceito na comunidade médica, mas a própria Multisociety Task Force reconhecia as dificuldades de aferir inequivocamente a ausência de percepção do ambiente desses pacientes em estado vegetativo, pois não é possível acessar de forma direta a consciência de outras pessoas a não ser pela qualidade de respostas a estímulos oferecidos. Em outras palavras, não se pode negar a perceptividade de alguém simplesmente por não ser possível medi-la.

Na realidade, quando Jennet e Plum propuseram o termo estado vegetativo, há mais de 40 anos, havia a intenção de que fosse provisório, pois na ocasião não se sabia muito sobre essa condição. Em 2010, um grupo de pesquisadores propôs em substituição o termo síndrome de vigília arresponsiva (unresponsive wakefulness syndrome). Essa terminologia carrega vantagens, primeiramente por eliminar o termo "vegetativo", considerado pejorativo (a despeito de originalmente se referir à preservação de funções neurovegetativas como sono-vigília e respiração). Além disso, vigília arresponsiva é uma constatação, enquanto estado vegetativo persistente é uma interpretação da não responsividade. Por fim, confunde-se frequentemente o termo persistente com permanente. Enquanto o primeiro envolveria aspectos diagnósticos, o segundo denotava prognóstico, mas a confusão entre os dois levava a inferências equivocadas. Vigília arresponsiva é, portanto, mais neutro, desprovido de inferências prognósticas.

Um olhar mais cuidadoso sobre esses pacientes, no entanto, frequentemente revela evidências inequívocas, ainda que transitórias, de consciência. Em uma análise técnica desses casos, a Aspen Neurobehavioral Conference (Giacino et al., 2002) determinou os critérios do que foi denominado estado minimamente responsivo. As diferenças qualitativas dessa condição e do estado vegetativo persistente envolvem provas mensuráveis de consciência nos primeiros e não nos últimos.

Os critérios estabelecidos para o diagnóstico de estado minimamente responsivo envolvem evidência clara de conhecimento de si próprio ou do meio ambiente demonstrável de uma forma reprodutível e sustentada por apresentar um ou mais dos comportamentos a seguir:

Obedecer a comandos simples.

- Respostas gestuais ou verbais de sim/não (mesmo que inacuradas).
 - Verbalização inteligível.
- Comportamento com propósito, incluindo movimentos, ou de caráter afetivo que ocorram de forma correlata a estímulos ambientais e não atribuível a resposta reflexa.
- Riso ou choro apropriado em resposta a estímulos linguísticos ou visuais de conteúdo emocional, mas não a estímulos neutros.
- Vocalizações ou gestos em resposta direta a conteúdo linguístico de questões.
- Busca de objetos que demonstre clara relação entre localização e direção.
- Tocar ou segurar objetos de forma a acomodá-los na forma e no tamanho.
- Movimentos de seguimentos dos olhos ou fixação sustentada em resposta a movimentos ou estímulo relevante.

De acordo com esses parâmetros, estima-se que a prevalência do estado minimante responsivo seja dez vezes maior que de estado vegetativo persistente, mas apesar das tentativas de se estabelecer critérios técnicos que diferenciem cada situação, o erro diagnóstico é bastante frequente. Childs (1993) e Andrews (1996) observaram erro no diagnóstico de estado vegetativo, respectivamente, em 37 e 43% dos pacientes admitidos em suas unidades. O erro foi atribuído à confusão na terminologia, falta de tempo de observação dos pacientes e falta de conhecimento técnico por parte de médicos para avaliar a consciência desses pacientes.

Para minimizar a chance de erro, diversas recomendações foram feitas para sensibilizar o diagnóstico.

- Os estímulos devem ser adequados para assegurar nível máximo de alerta comportamental.
- Fatores que limitem a vigília devem ser considerados (p. ex., medicações sedativas, crises epilépticas).
- As tentativas de desencadear respostas de comportamento por instruções verbais não devem envolver comportamentos que ocorram de forma reflexa.
- Os comandos dados devem envolver comportamentos motores que estejam ao alcance das capacidades do paciente.
- Diferentes respostas comportamentais devem ser investigadas por diversos estímulos.
- O exame deve ser realizado em ambiente livre de interferências.
- Avaliação seriada incorporando observação sistemática e estratégias de mensuração confiáveis devem ser utilizadas para validar a impressão inicial (ferramentas especializadas e procedimentos para avaliação quantitativa de consciência podem ser úteis).
- As impressões de familiares, cuidadores e profissionais envolvidos no atendimento diário devem ser levadas em consideração.

Mais recentemente, por meio da utilização de técnicas de ressonância magnética funcional, diversos estudos têm tentado demonstrar aspectos da consciência previamente ocultos pela incapacidade do examinador de medi-los. Di (2007) avaliou com ressonância magnética funcional a ativação cerebral ao se pronunciar o nome do paciente por uma voz familiar em sete indivíduos em estado vegetativo e quatro em estado minimamente responsivo. Dois pacientes em estado vegetativo não mostraram qualquer ativação cerebral. Três pacientes em estado vegetativo mostraram ativação no córtex auditivo primário. Dois pacientes em estado vegetativo e todos os quatro em estado minimamente responsivo mostraram ativação não apenas no córtex auditivo primário, mas também de áreas associativas temporais hierarquicamente superiores. Interessantemente, os pacientes em estado vegetativo que mostraram maior ativação apresentaram melhora clínica para um estado minimamente responsivo nos três meses subsequentes. Os autores postulam que este poderia ser um paradigma para diferenciar pacientes em estado vegetativo daqueles em estado minimamente responsivo, mesmo em estágio pré-clínico. Schiff (2005) também demonstrou que indivíduos em estado minimamente responsivo são capazes de demonstrar ativação de redes corticais envolvidas com linguagem semelhante a indivíduos normais a despeito da incapacidade de seguir comandos ou se comunicar adequadamente.

Um dos relatos mais marcantes foi publicado por Owen (2006), que avaliou uma paciente de 23 anos que sofrera um traumatismo craniano e após cinco meses preenchia critérios para estado vegetativo. Neste estudo, foi comparado o padrão de ativação cerebral por ressonância magnética funcional ao de controles normais após a apresentação de frases simples. Notou-se que o padrão de ativação era indistinguível daquele de indivíduos normais. Isso, no entanto, não demonstrava consciência. Realizou-se, então, uma segunda tarefa, na qual se pedia à paciente que se imaginasse jogando tênis e depois que visitasse mentalmente todos os cômodos de sua casa, partindo da porta de entrada. Durante a tarefa de se imaginar jogando tênis observou-se ativação da área motora suplementar, e durante a tarefa de visitar sua casa houve ativação do giro para-hipocampal, do córtex parietal posterior e do córtex pré-motor. Novamente não houve diferença no padrão de ativação entre ela e os controles. Assim, apesar de não exteriorizar qualquer vestígio de percepção, sua decisão de colaborar com os autores na realização de tarefas específicas pôde ser interpretada como prova clara de que estava perceptiva de si própria e do meio ambiente.

As diferenças entre estado vegetativo e minimamente responsivo não são meramente semânticas e envolvem aspectos biológicos e prognósticos.

O prognóstico de pacientes em estado vegetativo foi revisado pela Multisociety Task Force, avaliando dados de adultos com estado vegetativo de etiologia traumática (n = 434) e não traumática (n = 169). Foram formulados alguns princípios. Primeiro, o prognóstico de recuperar consciência após um coma ou estado vegetativo não traumático (especialmente anóxico-isquêmico) é pior que em um estado equivalente decorrente de traumatismo craniano. Segundo, quanto mais tempo pacientes perma-

neciam em estado vegetativo, menos provável seria sua recuperação. Por fim, o prognóstico só poderia ser expresso em termo de probabilidades com intervalos de confiança, mas não como certezas.

Os dados deste grupo revelam que 52% dos adultos em estado vegetativo persistente após um mês de um dano cerebral traumático estavam conscientes após um ano, tendo a maioria se recuperado nos seis primeiros meses. A mortalidade neste grupo foi de 33% em um ano e 24% tiveram boa recuperação funcional (7%) ou com moderada incapacidade (17%). Já dos pacientes adultos em estado vegetativo de etiologia não traumática, apenas 15% recuperaram consciência após um ano, sendo raro isso ocorrer após o terceiro mês. A mortalidade nesse grupo foi de 53% em um ano e apenas 4% tiveram boa recuperação funcional (1%) ou com moderada incapacidade (3%).

Com base nesses dados, calculou-se que a probabilidade de recuperação de consciência após três meses em estado vegetativo não traumático e 12 meses após estado vegetativo pós-traumatismo craniano seria muito pequena (menos de 1%). Sugeriu-se que o estado vegetativo poderia ser chamado de permanente a partir destes limites.

Algumas limitações já foram reconhecidas logo inicialmente. Primeiro, a falta de poder estatístico decorrente do baixo número de pacientes em estado vegetativo após 12 meses. Segundo, o relato de diversos casos com recuperação superior a esta data. Se a recuperação poderia ocorrer tardiamente, a mortalidade precoce é naturalmente um grande impedimento para que fosse alcançada. Por fim, não havia estudos formais avaliando se a qualidade do cuidado poderia interferir na expectativa de vida dos pacientes.

Haig (1994) avalia que a mortalidade relatada pelo Multisociety Task Force pode não refletir adequadamente aquela de pacientes que fossem submetidos a cuidados médicos e de enfermagem adequados. Ele compara esses dados com seu acompanhamento de 27 pacientes em locked-in, cuja taxa de sobrevida foi de 81% em 5 anos. Em sua opinião, do ponto de vista médico, o estado vegetativo e o locked-in carregam semelhanças, e a diferença relatada na taxa de mortalidade poderia ser decorrente de diferenças conscientes ou inconscientes no tratamento de suporte desses pacientes. Dessa forma, como uma profecia que se autorrealiza, a crença na ausência de perceptividade nos pacientes com estado vegetativo persistente poderia levar inexoravelmente a um prognóstico desfavorável.

O mesmo raciocínio pode ser feito com relação à comparação entre pacientes em estado vegetativo persistente e estado minimamente responsivo. Giacino e Kalmar (1997) acompanharam 55 pacientes em estado vegetativo e 49 em estado minimamente responsivo (diagnóstico retrospectivo com critérios semelhantes aos atuais) admitidos em unidade de reabilitação nos primeiros 12 meses após dano cerebral agudo. Pacientes em estado minimamente responsivo mostraram melhora de forma mais significativa que aqueles em estado vegetativo. Também aqui essa melhora foi mais pronunciada no grupo de etiologia traumática. Se essas duas condições

carregam prognósticos de fato diferentes ou se as diferenças observadas são apenas decorrentes de cuidados diferenciados, não é possível inferir.

A recuperação tardia ocorre, mas é rara. Diversos casos são relatados na mídia leiga, mas devem ser vistos com cautela, pois muitos deles não tinham uma avaliação prévia do real estado de consciência. Não se deve, portanto, confundir recuperação tardia de consciência com reconhecimento tardio de consciência. A despeito disso, recentemente foi publicado o caso de um paciente que permaneceu 19 anos inconsciente após um traumatismo craniano. Espantosamente, ele apresentou recuperação de linguagem e funções motoras após este período. Embora não se tivesse uma avaliação formal da condição neurológica prévia, duas avaliações com intervalo de 18 meses foram feitas e mostraram inequívoca melhora clínica. Mais espantosa ainda foi a demonstração neste paciente de provável crescimento axonal e reorganização dos padrões de conectividade da substância branca por técnicas de diffusion tension imaging em ressonância magnética, os quais ocorreram paralelamente ao aumento do metabolismo cerebral regional de glicose medido por PETscan (Voss, 2006). Os autores postulam que esses achados podem ser responsáveis pela melhora neurológica observada. Quão frequente isso acontece, ou pode continuar acontecendo após tantos anos, permanece uma incógnita.

Pacientes cronicamente inconscientes apresentam problemas ímpares em diagnóstico, prognóstico e tratamento. A despeito de se estar ainda distante de respostas definitivas sobre estas e outras questões, alguns pontos devem ser ressaltados. Deve-se realizar de forma sistemática uma avaliação cuidadosa em busca de vestígios de perceptividade nos pacientes com alterações crônicas de consciência. Deve-se assumir frente a familiares uma postura ética e realista, expondo que a recuperação de um estado vegetativo ou de um estado minimamente responsivo é improvável após algum tempo, sabidamente de três meses nos casos de etiologia não traumática e de 12 meses nos de etiologia traumática. Esse dado, no entanto, não deve limitar esforços de oferecer tratamento para os pacientes, em uma perspectiva humanizada. É possível que com novos métodos de neuroimagem, ainda pouco usuais na prática clínica, seja possível aferir aspectos de perceptividade e interação com o meio ambiente que não seriam verificados de outra forma. Devem ser reconhecidas as limitações para fornecer diagnósticos precisos em fase aguda e, portanto, ter bom senso na tomada de decisões que possam comprometer o prognóstico dos pacientes. Se o estado vegetativo persistente é permanente, ou mesmo vegetativo, o tempo dirá.

Morte encefálica

Classicamente, a morte é definida pela parada da circulação e da respiração, contudo, o desenvolvimento tecnológico permitiu que pacientes com graves lesões neurológicas fossem mantidos vivos apesar da irreversibilidade da lesão cerebral, forçando a evolução do conceito. Hoje é amplamente aceito o conceito de morte encefálica, que derivou do avanço tecnológico. É importante ressaltar que o conceito de morte encefálica não foi criado para satisfazer a necessidade de realizer transplantes, mas sim para poder definir tecnicamente quando termina a vida. O estabelecimento desse limite é necessário por diversas razões, tais como definir a real situação do paciente (vivo ou morto), informar familiares adequadamente, restringir tratamentos fúteis (não tratar cadáver), racionalizar custo e utilização de leitos de unidades de terapia intensiva (UTI) e, naturalmente, permitir doação de órgãos e tecidos.

Antes de discorrer sobre os critérios para avaliação da morte encefálica é necessário comentar que a definição de morte encefálica envolve aspectos técnicos, que seguem princípios expostos a seguir, mas também aspectos jurídicos, que são deliberados de forma diferente em diversas partes do mundo. Por exemplo, no Reino Unido não é necessária a realização de nenhum exame subsidiário além do exame clínico para determinar a morte encefálica, diferentemente do Brasil. Quando da leitura de diretrizes internacionais, portanto, esse cuidado deve ser tomado, pois nem sempre há superposição entre as recomendações legais internacionais e brasileiras.

Alguns pontos de frequente dúvida merecem destaque:

- Todo médico deve reconhecer um paciente em potencial morte encefálica, sendo este doador ou não de órgãos.
- A família do paciente deve ser notificada da suspeita diagnóstica e da abertura do protocolo de morte encefálica, não cabendo ao médico assistente iniciar qualquer discussão acerca da possibilidade de doação de órgãos. Essa função é reservadas às equipes locais de procura de órgãos e transplantes. Nessa etapa, interessa o diagnóstico da morte encefálica em si, e não avaliar se o paciente é ou não doador de órgãos.
- O protocolo de morte encefálica não é exclusivo para pacientes potenciais doadores. Mesmo naqueles não candidatos a doação de órgãos esse diagnóstico deve ser feito, e a Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM), de 2007, apoia a retirada de suporte a vida em paciente em que se tenha constatado a morte encefálica.
- A data e a hora a ser informada no atestado de óbito é aquela em que se definiu o fechamento do protocolo de morte encefálica.

A morte encefálica deve ser entendida como a manifestação mais extrema de uma lesão encefálica. A constatação neurológica da morte encefálica se apoia em três conceitos fundamentais: (a) consequência de processo irreversível e causa conhecida; (b) exclusão de fatores confundidores; (c) constatação clínica de coma aperceptivo com ausência de atividade motora supraespinal e apneia.

Processo irreversível e de causa conhecida

Não se pode firmar o diagnóstico de morte encefálica quando não é claro o motivo que levou ao coma, o que acontece, por exemplo, em um paciente encontrado em coma aperceptivo, com exame neurológico compatível com morte encefálica, mas em que não esteja esclarecida a causa pela tomografia, ressonância ou outros exames complementares. A irreversibilidade só pode ser estabelecida em pacientes com causa conhecida de coma. A participação do neurologista é imperativa, sobretudo nesses casos de dúvida diagnóstica.

Fatores confundidores

- Hipotensão/choque cabe aqui o julgamento crítico do examinador, mas a pressão arterial média acima de 90 mmHg em geral é adequada para a avaliação.
- Hipotermia não existe um limite preciso estabelecido. Há autores que consideram 35°C, enquanto outros entendem que apenas a hipotermia grave, abaixo de 32°C, deverá ser considerada fator confundidor. Idealmente o paciente deve estar normotérmico.
- Transtornos metabólicos que possam justificar causa de coma reversível – não há valores de corte preestabelecidos para tais transtornos. Entende-se que se houver dúvida de que determinado quadro metabólico possa estar influenciando a avaliação clínica, as provas adicionais não devem ser realizadas. Muito debate é feito, sobretudo quanto aos valores de sódio. Embora não existam relatos de valores anormais de sódio mimetizando quadro de morte encefálica (e, portanto, demonstração de uma causa reversível), alguns examinadores sentem-se desconfortáveis em prosseguir com as provas de avaliação quando os valores estão muito alterados. Considerando-se que um paciente em morte encefálica pode apresentar diabete insípido, os valores de sódio podem atingir níveis bastante elevados. Isso, contudo, é passível de tratamento com desmopressina (DDAVP) e correção volêmica.
- Drogas hipnótico-sedativas, depressoras do sistema nervoso central e bloqueadores neuromusculares considera-se que após 5 meias-vidas, as drogas utilizadas já foram depuradas. Para a maioria das drogas o período de 24 horas sem a administração é suficiente para admitir que já tenham sido metabolizadas, mas em pacientes que tenham recebido barbitúricos, apresentem alteração hepática/renal e naqueles que tenham sido submetidos à hipotermia um período maior de observação pode ser necessário. Discute-se se a dosagem de nível sérico não seria útil nessa situação, mas não existe validação para tal prática. É necessário, portanto, criterioso julgamento do médico examinador.
- Outros fatores podem ser impeditivos ou confundidores na avaliação clínica da morte encefálica, como alterações de nervos periféricos e junção neuromuscular, suspeita de intoxicação exógena, suspeita de encefalite de tronco encefálico, traumatismo facial múltiplo, síndrome do cativeiro, alterações pupilares prévias.

Pacientes que apresentem situações como instabilidade cardiorrespiratória, graves distúrbios metabólicos, possibilidade de efeito residual de drogas sedativas, lesões que impossibilitem a realização de parte do exame ou das provas clínicas descritas a seguir (como lesão ocular ou de conduto auditivo) representam obstáculo para a completa avaliação e, portanto, inviabilizam a declaração da morte encefálica. Pelas implicações médicas, éticas, religiosas e legais da constatação da morte encefálica, respeitar essas limitações garante a confiabilidade do diagnóstico.

Parâmetros clínicos

Coma

Deve-se demonstrar a ausência de abertura ocular a quaisquer estímulos e a ausência de resposta motora a estímulos dolorosos que não reflexos integrados na medula espinal. Os estímulos devem ser realizados em segmentos/extremidades em ambos os lados, manúbrio esternal e fissura orbitária superior. Alguns protocolos consideram ainda a estimulação em ângulo de mandíbula. A diferenciação entre reflexos integrados na medula espinal e as respostas associadas à persistência de atividade encefálica requer conhecimento especializado, pois pode ser difícil. Estatísticas apontam a ocorrência desses movimentos em 33 a 75% em pacientes com morte encefálica e podem incluir:

- Movimentos sutis, semirritmados dos músculos inervados pelo nervo facial, decorrentes da denervação deste.
 - Movimentos flexores dos dedos.
- Reflexos tonicocervicais deslocamento passivo do pescoço, particularmente flexão, pode ser acompanhado de movimentos complexos dos membros, incluindo adução dos ombros, flexão dos cotovelos, supinação e pronação dos punhos, flexão do tronco (movimento de sentar-se), contração abdominal e torção cefálica.
 - Tríplice flexão à pesquisa do cutâneo plantar.
- Opistótono assimétrico e preservação de reflexos abdominais profundos.
- Reflexo de pronação extensão de membros superiores (MMSS).
 - Fasciculações de tronco e extremidades.

Ausência de reflexos do tronco cerebral

- Ausência de resposta pupilar à luz.
- Ausência de movimentos oculares aos desvios cefálicos e à prova calórica com água gelada a zero graus após confirmação de que os canais auditivos externos estejam desobstruídos (realizar previamente otoscopia). Para máxima estimulação na prova calórica o paciente deverá estar inclinado a 30°, pois neste ângulo ocorre a verticalização do canal semicircular posterior.
 - Ausência de reflexo córneo-palpebral.
- Ausência de movimento da musculatura mímica facial a estímulos dolorosos.
 - Ausência de reflexo nauseoso.
 - Ausência de reflexo de tosse.

Apneia

Ausência de movimentos respiratórios induzidos por hipercapnia. A despeito de extensos debates acerca da segurança do teste da apneia, ele ainda persiste como um recurso muito importante para a comprovação da morte encefálica. Contudo, a realização pressupõe que seja garantida a estabilidade clínica pelo cumprimento de alguns pré-requisitos.

- Normotensão.
- Normotermia.
- Euvolemia.
- Eucapnia (PaCO₂ 35 a 45 mmHg).
- Ausência de hipóxia.
- Ausência de evidência de retenção prévia de CO₂ (isto é, doença pulmonar obstrutiva crônica, obesidade grave).

 Não deve haver suspeita de lesão medular alta (que impeça incursões respiratórias).

Para a realização do procedimento, o paciente deve ser pré-oxigenado com 100% de oxigênio por 10 minutos (alguns protocolos internacionais falam em elevar o PaO₂ > 200 mmHg). Deve-se colher a gasometria inicial neste momento. A seguir desconecta-se o ventilador e se coloca um cateter de oxigênio posicionado na traqueia com fluxo de 6 litros/minuto. São descritas algumas técnicas alternativas, como reduzir o volume corrente do ventilador. Deve-se a seguir observar atentamente o paciente para quaisquer movimentos respiratórios por 10 minutos. O teste deve ser suspenso caso haja instabilidade, como pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg, saturação de oxigênio medida pela oximetria de pulso menor que 85% por mais de 30 segundos ou arritmias cardíacas graves. A gasometria de controle deverá ser realizada no momento da instabilidade clínica que norteou a interrupção da prova ou após 10 minutos sem incursões respiratórias. O teste é considerado positivo se demonstrar a elevação do pCO₂ arterial acima de 55 mmHg sem que tenham sido observadas incursões respiratórias. Deve-se atentar para possíveis incursões respiratórias observadas no paciente no ventilador. Por vezes, devido à alta sensibilidade dos ventiladores modernos, pode haver um processo de autociclagem, com o reconhecimento de impulsões precordiais como sendo estímulo respiratório. Isso se resolve aumentando o limiar de sensibilidade do disparo de ventilador.

Os parâmetros mencionados são válidos para crianças com mais de 2 anos e adultos, e as considerações acerca da avaliação dos critérios diagnósticos na morte encefálica em crianças com menos de 2 anos fogem ao escopo deste texto.

O exame clínico respeitando os parâmetros acima descritos deve ser repetido com intervalo mínimo de seis horas e por dois examinadores diferentes. Ao menos um deles não deve estar envolvido no cuidado direto do paciente e ambos não podem fazer parte da equipe de captação de órgãos.

Uma vez preenchidos os critérios clínicos de avaliação de morte encefálica, a Resolução n. 1.480/97 do CFM exige que sejam realizados exames complementares que demonstrem a cessação de atividade metabólica, elétrica ou de fluxo sanguíneo cerebral. São aceitos angiografia cerebral, cintilografia radioisotópica, Doppler transcraniano, monitoração da pressão intracraniana, tomografia computadorizada com xenônio, tomografia por emissão de foton único, eletroencefalograma, tomografia por emissão de positróns e extração cerebral de oxigênio. Por razões práticas e logísticas a maior parte realiza um Doppler transcraniano ou um eletroencefalograma. O médico responsável pelo exame complementar também não pode fazer parte do cuidado do paciente ou integrar uma equipe de captação de órgãos.

Considerações finais

Para finalizar, existe um recente debate acerca das competências técnicas necessárias para a realização das provas de morte encefálica. Há hoje, no Brasil, a necessidade que uma das provas seja realizada por médico neurologista, mas já existe proposta no sentido de extinguir essa exigência. Independentemente de quem faça essa avaliação, é fundamental que seja realizada com o maior rigor técnico, pois não é admissível que falsos-positivos ocorram.

Referências bibliográficas

- Andrews K, Murphy L, Munday C, Littlewood C. Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit. BMJ. 1996;313:13-6.
- Andrews K. Recovery of patients after four months or more in the persistent vegetative state. BMJ. 1993;306(6892):1597-600.
- Bernat JL. Chronic disorders of consciousness. Lancet. 2006;367(9517):1181-92.
 Errata em Lancet. 2006;367(9528):2060.
- Bernat JL. Questions remaining about the minimally conscious state. Neurology. 2002;58(3):337-8.
- Childs NL, Mercer WN, Childs HW. Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state. Neurology. 1993;43:1465-7.
- Cranford RE. Misdiagnosing the persistent vegetative state. BMJ. 1996;313:5-6.
- Di HB, Yu SM, Weng XC, Laureys S, Yu D, Li JQ, et al. Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states. Neurology. 2007;68:895-9.
- Fins JJ, Plum F. Neurological diagnosis is more than a state of mind: diagnostic clarity and impaired consciousness. Arch Neurol. 2004;61(9):1354-5.
- Giacino JT, Kalmar K. The vegetative and minimally conscious states: a comparison of clinical features and functional outcome. J Head Trauma Rehabil. 1997;12:36-51.
- Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. Neurology. 2002;58:349-53.
- Haig AJ, McQuillen MP, Whyte J, Zasler ND, Giacino, J, Sandel ME, et al. The persistent vegetative state (correspondence). N Engl J Med. 1994;331(20):1380-1.
- Jennett B, Plum F. Persistent vegetative state after brain damage: a syndrome in search of a name. Lancet. 1972;1:734-7.
- 13. Jennett B. The vegetative state. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002;73:355-7.
- Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. Lancet Neurol. 2004;3:537-46.
- Laureys S, Giacino JT, Schiff ND, Schabus M, Owen AM. How should functional imaging of patients with disorders of consciousness contribute to their clinical rehabilitation needs? Curr Opin Neurol. 2006;19(6):520-7.
- Laureys S, Boly M, Maquet P. Tracking the recovery of consciousness from coma. J Clin Invest. 2006;116(7):1823-5.
- Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, Lavrijsen J, León-Carrión J, Sannita WG, et al.; European Task Force on Disorders of Consciousness. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. BMC Med. 2010;8:68.
- Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state: parts I and II. N Engl J Med. 1994;330:1499-508,1572-79. Correção em N Engl J Med. 1995;333(2):130.
- Owen AM, Coleman MR, Boly M, Davis MH, Laureys S, Pickard JD. Detecting awareness in the vegetative state. Science. 2006;313(5792):1402.
- Plum F, Posner JB. The diagnosis of stupor and coma. 3rd ed. Philadelphia: FA Davis. 1980.
- Schiff ND, Rodriguez-Moreno D, Kamal A, Kim KH, Giacino JT, Plum F, Hirsch J. fMRI reveals large-scale network activation in minimally conscious patients. Neurology. 2005;64(3):514-23.
- Voss HU, Uluc AM, Dyke JP, Watts R, Kobylarz EJ, McCandliss BD, et al. Possible axonal regrowth in late recovery from the minimally conscious state. J Clin Invest. 2006;116(7):2005-11.

- Wijdicks EF, Cranford RE. Clinical diagnosis of prolonged states of impaired consciousness in adults. Mayo Clin Proc. 2005;80(8):1037-46.
- Wijdicks EF. Minimally conscious state vs persistent vegetative state: the case of Terry (Wallys) vs the case of Terri (Schiavo). Mayo Clin Proc. 2006;81(9):1155-8.
- A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. JAMA. 1968;205(6):337-40.
- Bernat JL, Culver CM, Gert B. On the definition and criterion of death. Ann Intern Med. 1981;94(3):389-94.
- Bernat JL. Controversies in defining and determining death in critical care. Nat Rev Neurol [Internet]. Nature Publishing Group; 2013;9(3):164-73. Disponível em: http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id =23419370&retmode=ref&cmd=prlinks [Acesso: 13 mar 2015].
- Conselho Federal de Medicina [CFM]. Resolução CFM n. 1.480/97. Dispõe sobre a retirada de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento, determina em seu artigo 3º que compete ao Conselho Federal de Medicina definir os critérios para diagnóstico de morte encefálica. Disponível em: www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/1997/1480_1997.htm [Acessado em 13 mar 2015].
- Conselho Federal de Medicina [CFM]. Resolução CFM n. 1.826/2007. Dispõe sobre a legalidade e o caráter ético da suspensão dos procedimentos de suportes terapêuticos quando da determinação de morte encefálica de indivíduo não-doador. D.O.U. de 06 de dezembro de 2007, Seção I, pg. 133. Disponível em: www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2007/1826_2007.htm [Acessado em 13 mar 2015].
- De Georgia MA. History of brain death as death: 1968 to the present. J Crit Care. 2014;29(4):673-8.
- Greer DM, Varelas PN, Haque S, Wijdicks EFM. Variability of brain death determination guidelines in leading US neurologic institutions. Neurology. 2008;70(4):284-9.
- Forte LV, Peluso CM, Rabello GD, Pereira WC. Função encefálica residual: problema para a confirmação de morte encefálica em doadores potenciais de tecidos (residual encephalic function: a problem to confirm the brain death in potential tissue donors patients). An. Paul. Med. Cir. 1996;123(2):54-9.
- Kramer AH. Ancillary testing in brain death. Semin Neurol. Thieme Medical Pub. 2015;35(2):125-38.
- Lange MC, Zétola VHF, Miranda-Alves M, Moro CHC, Silvado CE, Rodrigues DLG, et al.; Task Force Group of the Neurosonology Department, Brazilian Academy of Neurology. Brazilian guidelines for the application of transcranial ultrasound as a diagnostic test for the confirmation of brain death. Arq Neuropsiquiatr. 2012;70(5):373-80.
- Luccas FJ, Braga NI, Silvado CE. Technical recommendations for the electroencephalogram (EEG) recording in suspected brain death. Arq Neuropsiquiatr. 1998;56(3B):697-702.

- Machado C. A definition of human death should not be related to organ transplants. J Medical Ethics. 2003;29(3):201-2.
- Machado C. Are brain death findings reversible? Pediatr Neurol. 2010;42(4):305-
- 38. Machado C. Diagnosis of brain death. Neurol Int. 2010;2(1):e2.
- 39. Machado C. Brain death diagnosis. Acta Medica Medianae. 2009;48(3):25-30.
- Mollaret P, Goulon M. The depassed coma (preliminary memoir). Rev Neurol (Paris). 1959;101:3-15.
- Rabello GD. Critérios neurológicos de morte encefálica. In: Senra D, editor. Medicina intensiva – Fundamentos e Prática. São Paulo: Atheneu, 2013.
- Randell TT. Medical and legal considerations of brain death. Acta anaesthesiol Scand. 2004;48(2):139-44.
- Ropper AH. Unusual spontaneous movements in brain-dead patients. Neurology. 1984;34(8):1089-92.
- Saposnik G, Bueri JA, Maurino J, Saizar R, Garretto NS. Spontaneous and reflex movements in brain death. Neurology. 2000;54(1):221-3.
- Smith M. Brain death: time for an international consensus. Br J Anaesth. 2012;108(Suppl 1):i6-9.
- Webb A, Samuels O. Brain death dilemmas and the use of ancillary testing. Continuum (Minneap Minn). 2012;18(3):659-68.
- Westphal GA, Caldeira Filho M, Vieira KD, Zaclikevis VR, Bartz MCM, Wanzuita R, et al. Guidelines for potential multiple organ donors (adult): part I. Overview and hemodynamic support. Rev Bras Ter Intensiva. 2011;23(3):255-68.
- Westphal GA, Caldeira Filho M, Vieira KD, Zaclikevis VR, Bartz MCM, Wanzuita R, et al. Guidelines for potential multiple organ donors (adult): part II. Mechanical ventilation, endocrine metabolic management, hematological and infectious aspects. Rev Bras Ter Intensiva. 2011;23(3):269-82.
- Westphal GA, Caldeira Filho M, Vieira KD, Zaclikevis VR, Bartz MCM, Wanzuita R, et al. Guidelines for potential multiple organ donors (adult). Part III: organspecific recommendations. Rev Bras Ter Intensiva. 2011;23(4):410-25.
- Wijdicks EFM. Brain death worldwide: accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. Neurology. 2002;58(1):20-5.
- Wijdicks EFM. Pitfalls and slip-ups in brain death determination. Neurol Res. 2013;35(2):169-73.
- Wijdicks EFM, Varelas PN, Gronseth GS, Greer DM, American Academy of Neurology. Evidence-based guideline update: determining brain death in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2010;74(23):1911-8.

Distúrbios Cognitivos

Ricardo Nitrini Sonia Maria Dozzi Brucki

SUMÁRIO

Introdução, 334

Demência, 334

Epidemiologia, 335

Diagnóstico diferencial, 336

Declínio cognitivo no envelhecimento, 336

Comprometimento cognitivo leve, 336

Depressão, 337

Escolaridade baixa ou com comprometimento pregresso, 337

Diagnóstico de demência, 337

Anamnese, 337

Exame físico, 338

Avaliação cognitiva, 338

Avaliação neuropsicológica, 341

Diagnóstico nosológico das demências, 342

Investigação básica, 342

Exames complementares, 343

Roteiro diagnóstico, 344

Demências secundárias (com lesão estrutural), 345

Demências vasculares, 345

Hidrocefalia, 346

Demência em doenças infecciosas, 347

Outras demências secundárias, 347

Demência nas doenças degenerativas primárias do SNC, 349

Demência com predomínio de síndrome amnésica: doença

de Alzheimer, 349

Demência com predomínio de alterações do

comportamento, 353

Demências com disfunções visuoespaciais, 356

Demência com predomínio de distúrbio de linguagem, 356

Outras síndromes causadas por comprometimento cortical

assimétrico, 356

Considerações finais, 357

Referências bibliográficas, 358

Introdução

Com o aumento da sobrevida média da população, doenças anteriormente raras ou que eram confundidas com o processo do envelhecimento vêm se tornando cada vez mais importantes na atividade prática do médico generalista e mesmo na de diversos especialistas. Entre elas, destacam-se os distúrbios cognitivos, principalmente a demência, que são muito frequentes na prática clínica. Neste capítulo, serão abordados o comprometimento cognitivo leve e as demências, enquanto os transtornos agudos da atenção, que caracterizam o delirium (ou síndrome confusional aguda), são tratados na seção de Transtornos Mentais.

Demência

Demência deve ser compreendida como uma síndrome com múltiplas etiologias, decorrente de comprometimento ("orgânico") do sistema nervoso central (SNC). Os diagnósticos de comprometimento cognitivo leve e demências tornam-se progressivamente mais frequentes com o envelhecimento, e o interesse que despertam tem tido paralelo com o aumento da sobrevida observado na maioria dos países desde a segunda metade do século XX. Qualquer doença que atinja o SNC pode causar essas síndromes, mas mais frequentemente são as doenças degenerativas e, em segundo plano, as vasculares as principais responsáveis. Doenças passíveis de terapêutica específica podem causá-las e o tratamento precoce pode reverter o declínio cognitivo. Mesmo aquelas doenças degenerativas que ainda não têm terapêutica específica podem beneficiar-se de tratamento sintomático, de modo que existe a necessidade de conhecer melhor a conduta clínica em tais casos.

O diagnóstico sindrômico de demência baseia-se na presença de declínio cognitivo persistente, geralmente progressivo e crônico, que interfere na capacidade do indivíduo de desempenhar as atividades profissionais ou sociais a que estava habituado. Integra ainda esse conceito a ressalva de que o declínio cognitivo da síndrome demencial não pode ser atribuído à presença de redução do nível de consciência (ou do grau de alerta) que caracteriza o delirium (ou síndrome confusional aguda).

Atualmente, o diagnóstico de demência caracteriza--se pela presença de comprometimento cognitivo ou comportamental em pelo menos dois domínios dos seguintes: memória, funções executivas, funções visuoespaciais, linguagem, personalidade ou comportamento (Quadro 1). Embora a alteração de memória seja o sintoma mais frequente na doença de Alzheimer (DA), diversas demências podem se iniciar e ter como sintomas principais alterações nas funções executivas, na linguagem ou alterações de comportamento.

Na última versão do DSM-5, o termo demência, embora ainda aceito, foi substituído por transtorno neurocognitivo maior. Os autores consideram esse termo mais abrangente, pois demência remeteria a causas degenerativas em idosos. Esses critérios estão descritos no Quadro 2.

A suspeita de demência pode ser relatada pelo paciente e pela família ou originar-se durante consulta motivada por outra queixa. Em textos antigos, é comum encontrar

Quadro 1. Critérios para o diagnóstico de demência de qualquer etiología

Presença de sintomas cognitivos ou comportamentais (neuropsiquiátricos) que:

- 1. Interferem na habilidade no trabalho ou em atividades usuais
- Representam declínio em relação a níveis prévios de funcionamento e desempenho
- 3. Não são explicáveis por *delirium* (estado confusional agudo) ou doença psiquiátrica maior

O comprometimento cognitivo é detectado e diagnosticado mediante combinação de:

- Anamnese com paciente e informante que tenha conhecimento da história
- Avaliação cognitiva objetiva, mediante exame breve do estado mental ou avaliação neuropsicológica. A avaliação neuropsicológica deve ser realizada quando a anamnese e o exame cognitivo breve realizado pelo médico não forem suficientes para permitir diagnóstico confiável

Os comprometimentos cognitivos ou comportamentais afetam no mínimo dois dos seguintes domínios:

- Memória, caracteristicamente com comprometimento da capacidade de adquirir ou evocar informações recentes, com sintomas que incluem: repetição das mesmas perguntas ou assuntos, esquecimento de eventos, compromissos ou lugar onde guardou seus pertences
- 2. Funções executivas, caracteristicamente com comprometimento do raciocínio, da realização de tarefas complexas e do julgamento, com sintomas como: compreensão pobre de situações de risco, redução da capacidade de cuidar das finanças, de tomar decisões e de planejar atividades complexas ou sequenciais
- Habilidades visuoespaciais, com sintomas que incluem: incapacidade de reconhecer faces ou objetos comuns, encontrar objetos no campo visual, dificuldade para manusear utensílios e para vestir-se, não explicáveis por deficiência visual ou motora
- 4. Linguagem (expressão, compreensão, leitura e escrita), com sintomas que incluem: dificuldade para encontrar e/ou compreender palavras, erros ao falar e escrever, com trocas de palavras ou fonemas, não explicáveis por déficit sensorial ou motor
- Personalidade ou comportamento, com sintomas que incluem alterações do humor (labilidade, flutuações incaracterísticas), agitação, apatia, desinteresse, isolamento social, perda de empatia, desinibição, comportamentos obsessivos, compulsivos ou socialmente inaceitáveis

Fonte: McKhann et al.21, Frota et al.22.

a afirmação equivocada de que a queixa subjetiva de declínio cognitivo geralmente não se confirma na avaliação especializada e que os indivíduos com real declínio não se dão conta de suas dificuldades. Embora seja comum que pacientes com demência neguem ou não valorizem seus distúrbios, não é verdade que a queixa subjetiva não mereça a mesma atenção que a relatada pelos acompanhantes.

Geralmente, a queixa do paciente e/ou dos familiares que motiva a consulta é a perda da memória para fatos recentes, o que reflete redução da capacidade de reter novas informações. Menos frequentemente, são as mudanças de comportamento, como apatia, desinibição ou dificuldades em tarefas da vida cotidiana, que trazem o paciente à consulta.

Epidemiologia

Muitas doenças ou síndromes neurológicas tornamse mais frequentes durante o envelhecimento, como as doenças cerebrovasculares, a doença de Parkinson e as síndromes demenciais. A prevalência de demência na população idosa é muito alta, dobrando a cada 5 anos, aproximadamente, depois dos 65 anos (Tabela 1), o que torna necessário que todos os médicos que atendem indivíduos nessa faixa etária estejam familiarizados com os princípios que norteiam a conduta prática. Da mesma maneira que outras condições muito frequentes, como hipertensão arterial, depressão e cefaleia, demência também não pode ser entendida como tema de interesse exclusivo de especialistas.

Neste capítulo, serão enfatizados aspectos práticos, partindo da perspectiva de um médico que, ao atender um indivíduo idoso no consultório, aventa a hipótese de

Quadro 2. Critérios diagnósticos de transtorno cognitivo maior (DSM-5)

Evidência de declínio cognitivo significativo de um nível prévio de desempenho em um ou mais domínios cognitivos (atenção complexa, função executiva, aprendizado e memória, linguagem, perceptualmotor ou cognição social) baseada em:

- Queixa do indivíduo, de informante ou do clínico de significativo declínio na função cognitiva
- Comprometimento substancial no desempenho cognitivo, preferencialmente documentado por testes neuropsicológicos padronizados ou, na sua ausência, por outra avaliação quantitativa

Os déficits cognitivos interferem na independência nas atividades diárias (no mínimo, requer assistência com atividades instrumentais complexas da vida diária, como pagamento de contas ou manuseio de medicações)

Os déficits cognitivos não ocorrem exclusivamente no contexto de delirium

Os déficits cognitivos não são mais bem explicados por outra desordem mental (p. ex., esquizofrenia, desordem depressiva maior) Especificar se em razão de: doença de Alzheimer, degeneração lobar frontotemporal, doença com corpos de Lewy, doença vascular, traumatismo cranioencefálico, uso de substância/medicação, infecção pelo HIV, doença priônica, doença de Huntington, outra condição médica, etiologias múltiplas, não especificada

Tabela 1. Prevalência de demência por idade na América Latina (dados de oito estudos em seis países) Idade (anos) Prevalência (%) (95% IC) Participantes (n) 65-69 9.902 2,40 (2,11-2,72) 70-74 7.725 3,56 (3,18-4,00) 75-79 6.110 7,04 (6,41-7,69) 80-84 4.058 11,88 (10,87-12,91) 2.204 85-89 20,20 (18,62-21,78) 890 33,07 (29,98-36,20) > 90 Fonte: adaptada de Nitrini et al.44.

demência ou necessita determinar a melhor conduta após a confirmação do diagnóstico sindrômico. Como a doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência em idosos, seu tratamento será apresentado com mais detalhes.

Diagnóstico diferencial

Os principais diagnósticos diferenciais de demência são o comprometimento cognitivo leve, as síndromes depressivas e os estados confusionais, sobressaindo, entre estes últimos, aqueles secundários a uso de fármacos ou a distúrbios metabólicos. Também deve-se levar em consideração o declínio que ocorre em alguns testes cognitivos durante o processo de envelhecimento.

Declínio cognitivo no envelhecimento

O envelhecimento é acompanhado de alterações neurológicas facilmente perceptíveis, como as da marcha e da velocidade dos movimentos. A maioria dos autores acredita que existe também uma redução da memória própria do envelhecimento, que é leve, praticamente não interfere nas atividades cotidianas e não é acompanhada de outros declínios cognitivos significativos. A característica mais marcante desse distúrbio de memória é a dificuldade de lembrar-se, em um dado momento, de nomes ou aspectos da informação que posteriormente são corretamente evocados.

Entretanto, como a demência é geralmente um processo lentamente progressivo, torna-se difícil, ante o paciente idoso que se queixa de declínio da memória, ter a certeza de que se trata apenas de decorrência do processo normal do envelhecimento. Além disso, há evidências de que uma fração dos pacientes que se queixam de declínio da memória apresenta de fato risco mais elevado de incidência de demência.

Comprometimento cognitivo leve

O conceito de comprometimento cognitivo leve (CCL) tem sido utilizado mais amplamente na pesquisa clínica. O interesse tem crescido de modo exacerbado na medida em que nos interessa fazer a distinção entre DA inicial e envelhecimento normal, pela crescente capacidade terapêutica até agora e em desenvolvimento.

Inicialmente, os critérios diagnósticos do CCL enfatizavam o déficit de memória e definiam um estado de risco de evolução para a DA. Posteriormente, reconheceu-se que o CCL era uma entidade heterogênea com relação à sua apresentação clínica, etiologia, prognóstico, e déficits em outros domínios cognitivos, além da memória, passaram a ser aceitos, com consequente divisão do CCL em subtipos. Assim, definiram-se quatro subtipos: CCL amnésico único domínio, CCL amnésico múltiplos domínios, CCL não amnésico único domínio e CCL não amnésico múltiplos domínios⁴⁸.

Os critérios diagnósticos para definição do quadro seriam⁴⁹:

- Queixa de memória, preferencialmente corroborada por um familiar.
- Comprometimento da memória em testes, considerando-se idade e educação.
 - Função cognitiva global preservada.
 - Atividades da vida diária intactas.
 - Não demente.

No Quadro 3, estão os critérios diagnósticos estabelecidos pelo consenso europeu, que coloca queixas do paciente e/ou familiar para a definição dos pacientes com CCL⁵⁰.

Acredita-se que o CCL seja uma condição de alto risco para o desenvolvimento de DA, ou um estágio intermediário entre o envelhecimento normal e a demência. Esse quadro clínico é observado em sujeitos com perda de memória mais do que a esperada para a idade, porém sem preenchimento, dos critérios aceitos para DA provável⁴⁹. Provavelmente, os quadros amnésicos seriam um pré-estágio da DA, enquanto em outros casos em que predominam outro tipo de déficit, provavelmente não o seriam.

Nem todos os casos de idosos com queixa de declínio de memória preenchem os critérios diagnósticos de CCL, que incluem a necessidade de que, além da queixa, de preferência confirmada por informante, exista evidência de comprometimento objetivo da capacidade de memorização de informações, que pode ser avaliada por testes de memória diferida (delayed recall), apresentados adiante na avaliação cognitiva. O diagnóstico diferencial com o envelhecimento normal e com demência leve pode ser di-

Quadro 3. Critérios diagnósticos do comprometimento cognitivo leve

Queixas cognitivas provenientes do paciente e/ou familiar

Relatos dos sujeito ou informante do declínio no funcionamento cognitivo em relação a habilidades prévias no último ano

Déficit cognitivo evidenciado por avaliação clínica em memória ou outro domínio cognitivo

Comprometimento cognitivo sem repercussão significativa nas atividades de vida diária; no entanto, pode haver dificuldade em atividades complexas

Sem evidência de demência

fícil. Em razão disso, recomenda-se, em tais casos, a realização de todos os exames laboratoriais e de neuroimagem preconizados em casos de demência, além de avaliações neuropsicológicas sequenciais para verificar a progressão, a fim de permitir o diagnóstico definitivo.

Mais recentemente, foram desenvolvidos os critérios de CCL decorrente da DA (Quadro 4), divididos em:

- Critérios clínicos centrais: para uso na prática clínica, sem a necessidade de testes ou procedimentos altamente especializados.
- 2. Critérios de pesquisa clínica: incorporam informações obtidas a partir do uso de biomarcadores e são destinados, sobretudo, a contextos de pesquisa, centros especializados e ensaios clínicos. Devem ser preenchidos os critérios de CCL decorrente da DA e as informações obtidas por meio de biomarcadores podem conferir diferentes graus de probabilidade da etiologia de DA.

Depressão

O diagnóstico diferencial entre demência e depressão é frequentemente aventado quer porque as duas condições podem apresentar manifestações comportamentais

Quadro 4. Diagnóstico de comprometimento cognitivo leve decorrente da doença de Alzheimer

Critérios clínicos centrais

- 1. Características clínicas e cognitivas:
- Queixa de alteração cognitiva relatada pelo paciente, informante próximo ou profissional
- Evidência de comprometimento em um ou mais domínios cognitivos tipicamente incluindo a memória, obtida por meio de avaliação que compreenda os seguintes domínios cognitivos: memória, função executiva, linguagem e habilidades visuoespaciais; ou exame neuropsicológico
- Preservação da independência nas atividades funcionais. Pode haver problemas leves para executar tarefas complexas anteriormente habituais, como pagar contas, preparar uma refeição ou fazer compras. O paciente pode demorar mais, ser menos eficiente e cometer mais erros ao executar essas atividades, no entanto, ainda é capaz de manter sua independência com mínima assistência
- Não preenche critérios para demência
- 2. Etiologia compatível com doença de Alzheimer:
- Descartar outras doenças sistémicas ou neurológicas que poderiam ser responsáveis pelo declínio cognitivo
- Evidência de declínio longitudinal da cognição compatível com evolução natural da doença de Alzheimer, quando possível
- História consistente com doença de Alzheimer familiar

Critérios de pesquisa clínica

- Alta probabilidade:
 - Biomarcadores de βA e de lesão/dano neuronal positivos
- Probabilidade intermediária:
 - Apenas uma das modalidades é positiva e a outra não foi testada.
- Probabilidade baixa:
 - Biomarcadores de βA e de lesão/dano neuronal negativos.
- Dados inconclusivos:
- Resultados incaracterísticos ou conflitantes (biomarcador de βA positivo e o de lesão/dano neuronal negativo ou vice-versa)

Fonte: Albert et al.7, Frota et al.27.

superponíveis, quer porque ambas podem associar-se. Sabe-se que depressão pode ser alteração inicial ou mesmo inaugural de alguns tipos de demência e, durante a evolução destes, sua ocorrência é ainda mais frequente. A depressão em idosos geralmente é responsável por déficit cognitivo, o denominado comprometimento cognitivo da depressão, condição reversível com o adequado tratamento da síndrome depressiva, podendo ser classificados como comprometimento cognitivo leve ou mesmo demência. Resulta do conhecimento dessas associações o fato de que sempre se recomenda que, quando um idoso apresenta depressão e declínio cognitivo leve ou moderado, trate-se inicialmente a depressão antes de firmar o diagnóstico de demência.

Escolaridade baixa ou com comprometimento pregresso

O diagnóstico diferencial pode ser particularmente difícil quando há suspeita de declínio cognitivo em duas outras condições: idosos de escolaridade muito baixa, em que o mau desempenho nos testes neuropsicológicos pode ser decorrente da inadequação da maioria desses testes para a avaliação desses indivíduos; e pacientes com déficit cognitivo prévio, por exemplo, quando se aventa a hipótese de que um adulto com síndrome de Down esteja apresentando os sintomas iniciais da DA ou indivíduos que já apresentavam funcionamento cognitivo limítrofe.

Diagnóstico de demência

Anamnese

A anamnese é essencial. É sempre importante conversar separadamente com os acompanhantes para que estes possam relatar, sem constrangimentos, os problemas observados e manifestar livremente suas preocupações. Quando o paciente apresentar comportamento paranoide em que suspeita das intenções dos acompanhantes, é interessante que estes tragam informações por escrito ou que venham à consulta em outro momento, sem o paciente. Dados importantes referem-se aos primeiros sintomas e sinais, o modo como se instalaram, se houve ou não início abrupto, a ordem em que se manifestaram os outros sintomas e se o paciente faz uso de fármacos que podem comprometer a cognição. Há necessidade de se obter alguns detalhes sobre as queixas, pois não é raro que dificuldades de nomeação ou desorientação espacial sejam erroneamente interpretadas pelos acompanhantes como distúrbios de memória. Como para o diagnóstico de demência há necessidade de comprometimento das atividades sociais ou ocupacionais do indivíduo, é interessante aplicar um questionário sobre as atividades funcionais, o qual deve ser respondido pelo acompanhante.

No Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento da Clínica Neurológica do HCFMUSP e no Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos (Ceredic) do HCFMUSP, utilizamos o questionário de atividades funcionais proposto por Pfeffer et al.^{51,54} (Quadro 5). Escores superiores a 5 pontos, desde que causados pelos distúrbios cognitivos, sugerem síndrome demencial, mas, nas fases iniciais de demência, escores entre 1 e 5 são frequentemente encontrados. A principal vantagem desse tipo de questionário é que ele pode ser respondido pelo acompanhante enquanto o paciente é examinado, não tomando tempo do médico, além de permitir acompanhamento da evolução. Outros questionários que podem acrescentar dados à anamnese incluem o IQCODE²¹ e o de atividades da vida diária^{25,28}.

O estado mental pode ser investigado na ausência do paciente, com questionamentos específicos sobre: mudanças de personalidade como apatia ou desinibição; mudanças do humor e da afetividade, sendo mais comum a depressão; ideias delirantes em que predominam as de que tem sido roubado ou de infidelidade do cônjuge; alucinações visuais ou complexas; mudanças de comportamento como agressividade, comportamentos repetitivos como os de mexer nos mesmos documentos ou gavetas dia após dia. Alterações do sono, dos hábitos alimentares ou do comportamento sexual devem ser interrogadas especificamente.

Antecedentes mórbidos pessoais como doenças pregressas, consumo de álcool e drogas devem ser investigados. Na avaliação da história familiar, a idade dos pais na época do falecimento e a posição do paciente na irmandade são relevantes, pois a história familiar pode ser negativa quando os pais faleceram relativamente jovens e o paciente é o mais velho entre os irmãos.

Exame físico

No exame físico, deve-se atentar para sinais que demonstrem risco de doença cerebrovascular, como hipertensão arterial, arritmias cardíacas e sopros carotídeos, ou sinais sugestivos de carências nutricionais ou de doenças sistêmicas, condições que podem causar demência. Anormalidades no exame neurológico que são relativamente frequentes nas demências e que devem ser sempre pesquisadas incluem alterações da marcha, assimetria de força muscular ou de reflexos sugestivos de hemiparesia pregressa, sinais extrapiramidais como hipertonia plástica, tremores ou mioclonias, que podem indicar a presença de comprometimento do SNC por doenças que causam demência.

Avaliação cognitiva

É aconselhável que a avaliação cognitiva seja realizada de modo estruturado, com testes que quantifiquem o desempenho e que permitam aplicação relativamente breve. Esse procedimento permite a realização de comparações com o desempenho de controles normais e o acompanhamento evolutivo.

Miniexame do estado mental (MEEM)²⁰: pode ser aplicado em menos de 10 minutos e apresenta algumas vantagens sobre outros testes similares^{4,7,38}. Escores abaixo de 24 pontos são considerados sugestivos de problemas cognitivos. Como qualquer teste cognitivo, sofre influência da escolaridade, de modo que, para indivíduos com nível superior, escores abaixo de 27 sugerem declínio cognitivo⁴, enquanto para analfabetos ocorre o mesmo para escore abaixo de 18. Deve ser entendido como um teste inicial, útil na atividade clínica para avaliações sequenciais e para aprofundar a investigação quando sugerir comprometimento (Quadro 6).

- Questionários: o diagnóstico de demência não pode ser baseado exclusivamente no resultado de um único teste como o MEEM ou qualquer outro, pois depende do conjunto dos dados da anamnese e da avaliação. A associação de questionário como o Pfeffer ou o IQCODE com o MEEM aumenta bastante a acurácia diagnóstica^{10,38}.
- Bateria cognitiva breve: em nosso grupo, para aumentar a acurácia da avaliação cognitiva e em razão da grande heterogeneidade educacional da população brasileira, aplica-se uma minibateria (bateria breve de rastreio cognitivo BBRC) em associação com o MEEM. Essa minibateria tem se mostrado útil para diagnóstico e principalmente acompanhamento evolutivo⁴¹.⁴². A BBRC inclui um teste de memória de dez figuras, p. ex., apresentadas como desenhos simples em uma folha de papel (Figura 1).

O examinando deve reconhecer e nomear as dez figuras. Em seguida, a folha é retirada e se solicita que diga quais figuras havia visto (memória incidental). Pede-se, então, que olhe atentamente para as figuras e tente memorizá-las por até 30 segundos. Retirada a folha, solicita-se que diga de quais se lembra (memória imediata). Novamente, repete-se o procedimento para obter o escore de aprendizado. São aplicadas, então, duas tarefas de interferência: a fluência verbal e o teste do desenho do relógio. Na primeira, pede-se ao paciente que fale todos os nomes de animais (no Brasil, é usualmente necessário especificar que sejam animais de quatro patas, peixes, aves, insetos ou qualquer tipo de bicho) que for capaz de se lembrar no menor tempo possível. Estimula-se o examinando a não desistir e anota-se o número de animais mencionados em 1 minuto. Escores abaixo de 13 são considerados sugestivos de comprometimento cognitivo, enquanto em analfabetos escores de 10 ainda podem ser considerados normais.

Em seguida, fornece-se uma folha de papel e uma caneta ou um lápis e solicita-se que desenhe um relógio com todos os números e coloque os ponteiros marcando 2 horas e 45 minutos. Esse teste é útil para identificar dificuldades de planejamento e de habilidades visuoconstrutivas, mas em nossa experiência sofre muita influência da escolaridade. Entretanto, estudo realizado em nosso meio constatou boa acurácia de outra versão do teste do desenho do relógio no diagnóstico da demência na DA⁴⁶.

Terminada a interferência, solicita-se que o examinando diga quais figuras foram vistas há alguns minutos. Esse é um teste de memória diferida (delayed recall) que em nosso meio revela sensibilidade e especificidade elevadas para o diagnóstico de demência e de CCL. Se o examinando não

Ele(a) manuseia seu próprio dinheiro?	
0 = Normal	0 = Nunca o fez, mas podería fazê-lo agora
1 = Faz, com dificuldade	1 - Nunca o fez e agora teria dificuldade
2 - Necessita de ajuda	1101 1004 02000 00 10 10 000 00 C 00 00 1400 00 00 00 00 00 00 00 00 00 00 00 00
3 – Não é capaz	
) Ele(a) é capaz de comprar roupas, comida, cois	as para casa sozinho(a)?
0 = Normal	0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1 = Faz, com dificuldade	1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade
2 = Necessita de ajuda	
3 = Não é capaz	
) Ela(a) é capaz de esquentar a água para o café	e apagar o fogo?
0 = Normal	0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1 = Faz, com dificuldade	1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade
2 = Necessita de ajuda	
3 = Não é capaz	
) Ele(a) é capaz de preparar uma comida?	
0 = Normal	0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1 = Faz, com dificuldade	1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade
2 = Necessita de ajuda	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,
3 = Não é capaz	
	alidades, com os acontecimentos da comunidade ou da vizinhança?
0 = Normal	0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1 = Faz, com dificuldade	1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade
2 = Necessita de ajuda	1 — Harida o tez o agora teria dinezidado
3 = Não é capaz	
	iscutir um programa de rádio ou televisão, um jornal ou uma revista?
0 = Normal	0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1 = Faz. com dificuldade	1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade
2 = Necessita de ajuda	1 — Italia o las o agura tera dinadada
3 = Não é capaz	
) Ele(a) é capaz de lembrar-se de compromissos,	acontacimentos familiares feriados2
0 = Normal	0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1 = Faz, com dificuldade	1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade
2 = Necessita de ajuda	1 — Hunda o rez e agora terra directidade
3 = Não é capaz	
) Ele(a) é capaz de manusear seus próprios remé	dine?
0 = Normal	0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1 = Faz, com dificuldade	1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade
2 = Necessita de ajuda	1 — Hunda o Naz o agora tena diniculdade
3 = Não é capaz	
) Ele(a) é capaz de passear pela vizinhança e enc	contrar o caminho de volta nara casa?
0 = Normal	0 = Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1 = Faz, com dificuldade	1 = Nunca o fez e agora teria dificuldade
2 = Necessita de ajuda	i — Hunda o lez e agora tena uniculdade
3 = Não é capaz	
- Control of the Control of Contr	de forme equipm?
 Ele(a) pode ser deixado(a) em casa sozinho(a) = Normal 	
	0 = Nunca ficou, mas poderia ficar agora
1 = Sim, mas com precauções	1 = Nunca ficou e agora teria dificuldade
2 = Sim, por períodos curtos	
3 = Não poderia	

Orientação	Pontos
Dia da semana	1
Dia do mês	1
Més	1
Ano	1
Hora aproximada	1
Local específico (aposento ou setor)	1
Instituição (hospital, residência, clínica)	1
Bairro ou rua próxima	1
Cidade	1
Estado	1
Memória imediata	
Vaso, carro, tijolo	3
Atenção e cálculo	
100 - 7 sucessivamente	5
Evocação	
Recordar as três palavras	3
Linguagem	
Nomear um relógio e uma caneta	2
Repetir: "nem aqui, nem ali, nem lá"	1
Comando: "pegue esse papel com sua mão direita, dobre ao meio e coloque no chão"	3
Ler e obedecer: "feche os olhos"	1
Escrever uma frase	1
Copiar um desenho	1
Total (escore 30)	30
Soletrar	
Soletrar a palavra "mundo" de trás para a frente	5
Total (escore 35)	35

Instruções para aplicação do MEEM

Orientação

- Pergunte qual a data de hoje (dia, mês e ano). Se omitir partes, peça para completar. Pergunte qual o dia da semana. Pergunte que horas são, aproximadamente (considere correta aproximação de ± 1 hora).
- "Onde nós estamos?" Supondo que responda hospital ou minha casa, pergunte: "Dentro do hospital (ou da casa), onde estamos?".

Memória imediata

Pergunte se pode examinar sua memória. Então diga o nome de três objetos não relacionados (vaso, carro, tijolo), claramente e devagar, cerca de 1 segundo para cada palavra. Depois de dizer os três nomes, peça ao paciente para repeti-los. A pontuação é baseada na primeira repetição. Repita as três palavras até o paciente ser capaz de repeti-las ou até seis tentativas. Anote o número de tentativas, se superior a 1.

Cálculo

 Pergunte: "quantos são 100 - 7?" e "93 - 7?" e assim sucessivamente até completar cinco subtrações. Se errar, aguarde um momento sem dizer nada, esperando correção espontânea. Se não acontecer, corrija e continue a subtração a partir do resultado correto. Continue os cálculos até o fim, pois a interferência deve ser sempre igual.

Evocação

"Quais foram as palavras que pedi para você repetir há pouco?".

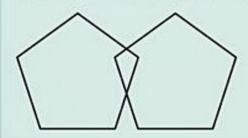
Linguagem

- Nomeação: mostre um relógio e pergunte o que é. Repita com uma caneta.
- Repetição: peça para repetir depois de você: "Nem aqui, nem ali, nem lá". Permita apenas uma tentativa.
- Comando em três estágios: coloque uma folha de papel sobre a mesa e dê a ordem uma única vez: "Pegue esse papel com a sua mão direita, dobre ao meio e coloque no chão". Dê 1 ponto para cada parte executada.

(continua)

Quadro 6. Miniexame do estado mental726 (continuação)

- Leitura: em uma folha de papel em branco, escreva: "feche os olhos". Diga: "eu vou lhe dar uma ordem por escrito. Leia e faça exatamente o que
 está escrito". Se apenas ler, peça novamente para fazer o que está escrito. Caso apenas leia, sem obedecer à ordem, considere incorreto.
- Escrita: de uma folha de papel em branco e peça para escrever uma frase ou qualquer coisa com começo, meio e fim, ou um pensamento, ou o
 que aconteceu ontem ou hoje. Não dite a frase. Considere correto se houver sujeito e predicado, e tiver sentido. Erros gramaticais não são
 considerados.
- Desenho: em uma folha de papel em branco, desenhe dois pentágonos interseccionados, com cerca de 2,5 cm de lado. Peça ao paciente para copiá-los exatamente como estão desenhados. Todos os dez ângulos e a intersecção devem ser desenhados.



tiver sido capaz de se lembrar das dez figuras, pede-se que as identifique em uma folha em que elas estão entremeadas com dez figuras distratoras (Figura 2).

Esse teste de reconhecimento é muito mais fácil do que o que avalia a memória diferida sem pistas e não é muito útil para o diagnóstico. Essa bateria é aplicada em um período que varia de 7 a 8 minutos e tem se revelado interessante tanto na atividade clínica como em estudos epidemiológicos^{38,40}.

Outro teste de memória também utilizado no Brasil faz parte da bateria denominada Cerad, na qual a recordação tardia de uma lista de dez palavras é solicitada cerca de 5 minutos depois da fase de registro^{5,35}.

Quando persistirem dúvidas, ou para permitir diagnóstico mais preciso das dificuldades que o paciente apresenta, solicita-se avaliação neuropsicológica mais detalhada.

Nas recomendações para diagnóstico e tratamento de DA e demência vascular do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia são sugeridos instrumentos

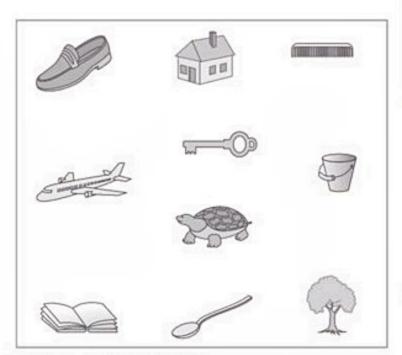


Figura 1. Bateria cognitiva breve.



Figura 2. Bateria cognitiva breve: reconhecimento.

com normatização para uso no Brasil, divididos em categorias de rastreio, avaliação funcional, avaliação de comportamento e baterias multifuncionais (Quadro 7).

Nas recomendações, também é proposto um protocolo mínimo para avaliação de áreas cognitivas específicas para o diagnóstico de demência da DA (Quadro 8).

Avaliação neuropsicológica

Podem ser utilizados testes de avaliação global como o próprio MEEM, o Camcog, a escala de Wechsler (Wechsler adult intelligence scale – WAIS)63 e a escala Mattis de avaliação de demência (Mattis dementia rating scale – DRS)^{29,52} – e testes que avaliam uma ou algumas funções de modo particular. Para o exame mais detalhado de uma função cognitiva, utilizam-se diversos testes.

É interessante mencionar um teste de memória tardia (delayed recall) que tem elevada sensibilidade na detecção de CCL e fases iniciais da DA: o teste de memória lógica da bateria de memória de Wechsler⁶⁴. Nesse teste, lê-se um texto, uma história simples que contém 25 itens (como o nome do personagem, onde mora, quantos filhos tem, onde trabalha etc.), e ao término da leitura pede-se ao examinando que repita tudo que for capaz. Ano-

Avaliação	Testes
Testes de rastreio	Miniexame do estado mental (padrão) Casi-S, bateria breve de rastreio cognitivo e exame cognitivo de Addenbrooke revisado (norma)
Avaliação comportamental	Inventário neuropsiquiátrico e escala CamdeX (norma); escala Cornell de depressão (opção prática)
Baterias multifuncionais	Camcog-R, Adas-Cog, Cerad e MDRS
Avaliação funcional	IQCODE, DAFS-R, DAD, ADL-Q e Bayer (norma), escala Katz (norma), a escala Pfeffer é muito utilizada em nosso meio (embora não tenha validação forma)

Domínio cognitivo	Avaliação breve (30 minutos ou menos)	Avallação expandida (cerca de 1 hora)
Memória	Dez figuras da bateria breve de rastreio cognitivo Dez palavras do Cerad	RAVLT Memória Lógica (WMS-III) Evocação de figuras Cerad Figura complexa de Rey
Atenção e funções executivas	Dígitos direto e inverso Fluência verbal – animais Teste do desenho do relógio (TDR)	Semelhanças (WAIS-III) FAS Teste de seleção de cartas de Wisconsin Trilhas A e B
Linguagem	Teste de nomeação de Boston	Bateria Boston Bateria Arizona
Visuopercepção e visuoconstrução	TDR	Raciocínio matricial (WAIS-III) Cópia das figuras do Cerad Figura complexa de Rey

ta-se o escore denominado memória lógica I. Em seguida, realizam-se outros testes e, depois de 30 minutos, solicita-se que o examinando se recorde da história e são anotados quantos itens ele foi capaz de mencionar, sem pistas. Essa segunda fase é denominada memória lógica II e é a parte do teste mais sensível para o diagnóstico. Geralmente, são utilizadas duas histórias diferentes, e o resultado final é a soma dos escores nas duas histórias.

Além de auxiliar no diagnóstico diferencial e na identificação do tipo de demência, a avaliação neuropsicológica é particularmente útil para avaliar a evolução e os resultados do tratamento.

Diagnóstico nosológico das demências

Uma classificação possível das doenças que causam demência é apresentada no Quadro 9.

Como é possível verificar, praticamente todas as doenças que afetam o SNC do adulto podem causar demência, e por essa razão será apresentado um roteiro para o diagnóstico.

Depois de se estabeler o diagnóstico de síndrome demencial, o passo seguinte consiste em detectar qual é a doença responsável. As fases de diagnóstico sindrômico e nosológico podem processar-se sequencial ou simultaneamente.

Investigação básica

Na anamnese e nos exames físico e neurológico, as principais hipóteses diagnósticas já começam a ser inves-

Doenças degenerativas pri	imárias
Demência como síndron	
Demência como síndron	ne associada
Doenças vasculares cereb	rais
Doenças infecciosas	
Hidrocefalias	
Doenças desmielinizantes	
Doenças priônicas	
Epilepsia	
Distúrbios metabólicos	
Doenças sistêmicas	
Intoxicações	
Carências nutricionais	
Doenças imunomediadas	
Neoplasias	
Traumatismo craniano	
Estado pós-anóxico	
Doenças psiquiátricas*	
 Doenças psiquiátricas são re Fonte: adaptada de Whitehous 	sponsáveis por pseudodemência. e ^{se} .

tigadas. De fato, as informações obtidas na anamnese quanto a sintomas iniciais, velocidade de instalação e cronologia de aparecimento de outros sintomas, em conjunto com os sinais observados nos exames físico e neurológico, são as mais importantes para o diagnóstico nosológico, como será possível perceber ao longo deste capítulo.

Exames complementares

O Quadro 10 apresenta os exames complementares usualmente solicitados.

Esses exames podem parecer excessivos na investigação de alguns casos e insuficientes em outros. Eles servem, na verdade, apenas como roteiro geral que deve ser adaptado à avaliação de cada paciente". Recentemente, a Academia Brasileira de Neurologia recomendou uma bateria mínima de testes para o diagnóstico diferencial de DA que inclui hemograma completo, concentrações séricas de ureia, creatinina, tiroxina livre, hormônio tireoestimulante, albumina, enzimas hepáticas, vitamina B12 e cálcio, reações sorológicas para sífilis e, para pacientes com idade inferior a 60 anos, sorologia para HIV. Tomografia computadorizada (TC) ou, preferencialmente, ressonância magnética (RM), quando disponível, é exame obrigatório e tem a finalidade principal de excluir outras doenças. Mas pode revelar alterações sugestivas de algumas das principais causas de demências degenerativas. Exame do líquido cefalorraquidiano, tomografia por emissão de fóton único (SPECT) e tomografia por emissão de pósitron (PET) podem auxiliar no diagnóstico diferencial. O eletroencefalograma (EEG) é recomendado em situações especiais11.

A vantagem mais óbvia dessa investigação é detectar os casos de demência potencialmente reversíveis¹⁴. Como a maioria dos casos decorre de doenças primárias do SNC, a busca por doenças potencialmente reversíveis frequentemente é infrutífera, o que pode determinar uma postura niilista do médico, que passa a dar-se por satisfeito com uma investigação superficial em que apenas um exame de imagem é solicitado. Essa postura é equivocada e deve ser combatida com base em alguns argumentos que merecem destaque aqui.

Em primeiro lugar, demências potencialmente reversíveis (DPRs) podem apresentar-se de modo similar às demências causadas por doenças degenerativas ou vasculares, de modo que deve-se saber quais são as causas de DPR e procurar confirmá-las ou descartá-las com rapidez. No Quadro 11, estão apresentadas as principais causas de DPR.

Geralmente, demência é um processo de longa evolução, de alto custo para a família, principalmente pelo número de horas que deve ser dedicado ao paciente. O custo da investigação é relativamente pequeno quando comparado ao que vai ser necessário ao longo de toda a evolução. Logo, imaginar que a ausência de investigação adequada significa economia de despesas é um erro quando se leva em conta que cerca de 5 a 20% dos casos de demência podem ser reversíveis com tratamento específico e que

Exame	s gerais
Hemog	rama*
Velocid	lade de hemossedimentação
Eletrofe	prese de proteínas séricas
Glicem	ia
Ureia*	
Creatin	ina*
Bilirrut	inas
Albumi	ina*
Transa	minases*
Gamag	lutamiltransferase
Sódio,	potássio, cálcio e fósforo
Tiroxin	a livre e TSH*
Cálcio*	
Reaçõe	es para sífilis*
Antico	rpos anti-HIV* (idade < 60 anos)
Vitamir	na B12 sérica*
Raios)	C de tórax
Exame	s especializados
Tomog	rafia computadorizada do crânio*
Ressor	nância magnética do crânio*
SPECT	/PET
Exame	neuropsicológico
Eletroe	ncefalograma
Líquido	cefalorraquidiano
Em cas	sos especiais
- Cobr	re sérico
- Antic	corpos antinucleares
- Antic	corpos antitireoide
- Antic	corpos antineuronais
- Pesq	uisa de intoxicações
Em cas	sos muito especiais
 Bióp 	sia cerebral

a reversibilidade depende em grande parte da precocidade do diagnóstico.

Deve-se suspeitar de que a demência seja potencialmente reversível sempre. Mais alerta deve-se ficar ainda quando a evolução for mais rápida; a idade de início, mais precoce; e mais sinais objetivos estiverem presentes ao exame neurológico do que nos casos mais comuns de demência.

Também é importante o argumento de que no idoso, contrariamente ao que ocorre no adulto jovem, em que se tem como premissa que todas as síndromes são ou devem ser explicadas a partir de uma única lesão ou de uma única doença, muitas vezes uma síndrome decorre de duas

Quadro 11. Causas mais frequentes de demência potencialmente reversível

Doenças infecciosas

Neurossífilis, Aids

Doenças imunomediadas

 Anticorpos antineuronais, vasculites, encefalopatias corticosteroideresponsivas

Hematoma subdural

Hidrocefalia a pressão normal

Distúrbios carenciais

· Vitaminas B12, D, B1

Neoplasias

Tumores benignos, síndrome paraneoplásica

Doenças sistêmicas

Hipo e hipertireoidismo

Intoxicações exógenas

Organofosforados

latrogenia

Anticolinérgicos, ansiolíticos, hipnóticos, neurolépticos

ou mais lesões ou doenças. Alguns exemplos são fáceis de se encontrar: distúrbios de marcha, quedas, fraqueza muscular, tonturas são queixas comuns e geralmente secundárias a diferentes processos patológicos que se associam em um mesmo indivíduo idoso. Da mesma forma, a demência do idoso pode resultar de comorbidade, muito frequente nessa idade. Assim, a exploração diagnóstica deve ter em conta que doenças potencialmente reversíveis como hipotireoidismo, carências nutricionais, iatrogenia ou doenças passíveis de prevenção, como as doenças vasculares ou depressão, podem estar associadas, como fatores causais, àquele caso de demência cuja primeira avaliação sugeria o diagnóstico de uma doença degenerativa primária do SNC.

Roteiro diagnóstico

Após a confirmação do diagnóstico de demência e a realização dos exames físico e neurológico, impõe-se a investigação por neuroimagem, por meio da TC ou, se possível, da RM do crânio. Os dados obtidos pelo conjunto dos exames podem demonstrar a presença de lesão estrutural do SNC ou não.

Demência sem evidência de lesão estrutural do SNC

Contrariamente à expectativa, muitos casos se enquadram nesse grupo porque a DA, a principal causa de demência nos países ocidentais, inclusive no Brasil^{24,43}, pode não apresentar alterações evidentes de lesão estrutural do SNC, particularmente em suas fases iniciais. O mesmo pode ocorrer no início de outras demências degenerativas primárias, como a frontotemporal. Além da DA e de outras doenças degenerativas, que serão mais discutidas adiante, fazem parte desse grupo as doenças psiquiátricas e as metabólicas, tóxicas e carenciais. Eventualmente, outras doenças podem não apresentar evidências de lesão estrutural. Os Quadros 12 e 13 apresentam as principais causas de demência metabólica.

Deve-se ter em conta que o quadro clínico de muitas doenças metabólicas é incompleto ou mesmo bastante diferente no idoso, quando comparado com as manifestações clássicas geralmente descritas em adultos jovens. Por exemplo, o hipertireoidismo do idoso pode ser acompanhado de apatia e retardo psicomotor. Ainda, muitos fármacos podem ter efeito deletério sobre a cognição, necessitando que se interrogue especificamente sobre todos os medicamentos que o paciente utiliza.

Demência com evidência de lesão estrutural do SNC

Quando existe evidência de lesão estrutural do SNC, quer pela presença de sinais evidentes de comprometimento focal ao exame neurológico, quer pelas alterações de neuroimagem, duas são as possibilidades: o comprometimento do SNC é primário, como ocorre nas doenças

metabólica	
Endocrinopatias	
Hipertireoidismo	
Hipotireoidismo	
Doença de Addison	
Síndrome de Cushing	
Hiperparatireoidismo (e hipercalcemia)	
Hipoparatireoidismo (e hipocalcemia)	
Hipopituitarismo	
Cardiopatias	
Hipóxia grave transitória	
Insuficiência cardíaca congestiva	
Pneumopatias	
Doença pulmonar obstrutiva crônica	
Anemia	
Síndromes de hiperviscosidade	
Hepatopatias	
Encefalopatia portossistêmica	
Degeneração hepatocerebral crônica	
Nefropatias	
Uremia	
Demência da diálise	
Deficiências	
Glicose	
Tiamina	
Niacina	
Cianocobalamina	
Ácido fólico	
Vitamina D	

• /	rmacos
	ONLY IN CONTRACT OF THE PROPERTY OF THE PROPER
	Ansiolíticos e hipnóticos
• /	Antidepressivos tricíclicos
• 1	Neurolépticos
• (Carbonato de Iftio
• /	Anticonvulsivantes*
. /	Anticolinérgicos
• (Digitálicos e quinidina
• (Clonidina, alfa-metildopa e propranolol
• /	Antagonistas do receptor H2
• /	Antineoplásicos
• /	Antiinflamatórios não esteroides
• (Corticosteroides
• (Ciclosporina
• /	Antibióticos**
Me	etals pesados
	Bismuto
• (Chumbo
- 1	Manganês
• 1	Mercúrio
• (Ouro
•1	fálio
Co	mpostos industriais
• /	Acrilamida
• (Cloreto de metila
• [Dissulfeto de carbono
• (Organofosforados
• 1	Tetracloreto de carbono
• 1	folueno
• 1	Frictoroetileno

neurodegenerativas, ou é secundário a patologias vasculares, infecciosas, traumáticas, inflamatórias, autoimunes, anóxicas, desmielinizantes ou neoplásicas.

Demências secundárias (com lesão estrutural)

A importância da distinção diagnóstica reside na possibilidade de reversibilidade ou de interrupção da progressão com tratamento específico, em muitas das demências secundárias. A seguir, serão comentados aspectos relativos ao diagnóstico de algumas demências secundárias a lesões estruturais do SNC.

Demências vasculares

A causa mais frequente de demência secundária é a doença vascular cerebral. O quadro clínico depende do calibre dos vasos e dos territórios de irrigação afetados. Em razão da fisiopatogênese das demências vasculares (DV), foi proposta a seguinte classificação⁵⁷:

- 1. Infarto único estrategicamente situado.
- 2. Múltiplos infartos em territórios de grandes vasos.
- Doença de vasos pequenos: lacunas e doença de Binswanger.
- Hipoperfusão com isquemia de territórios terminais.
 - Hemorragia cerebral.
- Outros mecanismos ou combinação dos anteriormente citados.

Para casos em que há dúvida entre demência degenerativa e DV, pode ser usado o escore isquêmico de Hachinski²³, particularmente útil para diferenciar grupos de pacientes em estudos clínicos, mas que, por sua simplicidade, pode ser utilizado no consultório. Quanto maior for o escore isquêmico de Hachinski, maior será a probabilidade de a demência ser causada por múltiplos infartos. Escores maiores que 6 são muito sugestivos de DV, e escores de 4 ou menos são mais comuns na DA e em outras demências degenerativas. Escores de 5 ou 6 podem indicar associação de demência degenerativa com doença vascular cerebral (Tabela 2).

Limitam-se os comentários à doença de Binswanger/ demência vascular subcortical, pois, em outros capítulos deste livro, há informações sobre outras formas de doença cerebrovascular.

2 1 2 1
2 1 1
1
1
95.8
1
1
1
1
2
1
2
2

Escore de Hachinski ≥ 7 é sugestivo de demência vascular, enquanto escore ≤ 4 sugere doença de Alzheimer. Escores intermediários (5 ou 6) podem ser encontrados na doença de Alzheimer com doença vascular cerebral.

A encefalopatia subcortical de Binswanger foi descrita em 1894 como uma forma de desmielinização da substância branca subcortical associada à hipertensão arterial crônica e caracterizada clinicamente por deterioração mental lentamente progressiva, dificuldade à marcha, sinais focais com paresias assimétricas, sinais piramidais e síndrome pseudobulbar. Essa encefalopatia estava relativamente esquecida, mas voltou a despertar interesse quando exames de TC e, mais tarde, de RM (Figura 3) passaram a revelar que áreas hipodensas na substância branca dos hemisférios cerebrais são relativamente frequentes na população idosa, como será visto a seguir. É a forma de demência vascular mais homogênea, com comprometimento principal das funções executivas. É possível que o substrato da encefalopatia de Binswanger seja a isquemia da substância branca causada pela associação de arteriolosclerose dos vasos penetrantes e episódios transitórios e repetitivos de hipotensão arterial.

Admitindo-se essa hipótese, deve-se tentar manter a pressão arterial em níveis adequados com o propósito de evitar tanto a hipertensão como a hipotensão, que poderia ser ainda mais deletéria.

O tratamento da demência vascular subcortical pode ser realizado com inibidores das colinesterases, pois há uma interrupção das vias colinérgicas que passam através dos tratos de substância branca vindos do núcleo basalis de Meynert para o córtex cerebral, levando a um estado de deaferentação colinérgica cortical⁸.

Não é raro que a TC e, em particular, a RM revelem imagens hipodensas na substância branca dos hemisférios cerebrais em idosos, principalmente em hipertensos e

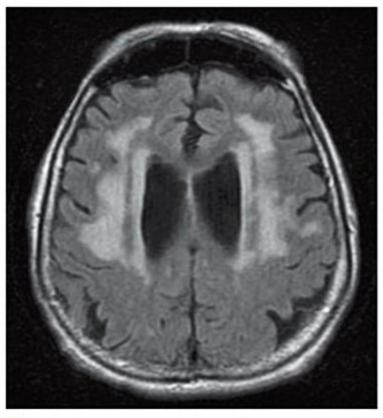


Figura 3. Imagem por ressonància magnética em caso de encefalopatia subcortical de Binswanger.

diabéticos. Outras vezes, detectam lacunas insuspeitadas depois de anamnese e exame neurológico, que haviam sugerido doença degenerativa. Nesses casos, o diagnóstico preciso da importância dos fatores degenerativos ou vasculares torna-se muito difícil, mas, do ponto de vista prático, deve-se considerar que os fatores vasculares contribuem para a gênese e a progressão da síndrome demencial, e, portanto, todos os recursos para reduzir o risco de novos infartos ou isquemias cerebrais devem ser utilizados. Deve-se ter em conta também que nas idades avançadas a concomitância de doença vascular cerebral e DA é mais comum.

Hidrocefalia

Hidrocefalia a pressão normal (HPN) é uma suspeita sempre presente na investigação de um paciente com demência, particularmente pela possibilidade de reversão, por vezes dramática, com tratamento específico. Caracteriza-se pela presença de redução da velocidade de processamento de informações (bradipsiquismo) e esquecimento associados à dificuldade de marcha que apresenta a peculiaridade de não depender de alterações motoras evidentes dos membros inferiores. Quando o paciente é examinado deitado ou sentado, não há déficit de força, de sensibilidade ou de coordenação nos membros inferiores que possam justificar a alteração da marcha e, ao ficar em pé, o equilíbrio estático é normal; porém, quando o paciente caminha, existe alargamento da base de sustentação, os passos têm amplitude reduzida e pode parecer que os pés estão colados ao chão, o que dificulta a troca de passos. Essa condição é denominada apraxia de marcha e é causada por comprometimento de fibras que têm origem nas regiões motoras e premotoras dos lobos frontais e cujos trajetos passam ao lado dos cornos frontais dos ventrículos laterais. Como na hidrocefalia os cornos frontais encontram-se dilatados e com transudação de líquido cefalorraquidiano (LCR) ao seu redor (Figura 4), admite-se que, por essa razão, há comprometimento dessas fibras, o que determina o distúrbio da marcha e, mais tarde, a urgência, seguida por incontinência urinária.

O diagnóstico de HPN é um dos mais difíceis na prática neurológica, pois muitas demências podem apresentar dilatação do sistema ventricular secundária à atrofia cerebral, geralmente nas fases mais avançadas da evolução. A tríade clássica de alteração da marcha com características apráxicas, deterioração cognitiva e incontinência urinária, mesmo quando se manifestando precocemente na evolução, não é exclusiva da HPN, pois ocorre com muita frequência nas DV e pode se manifestar em algumas doenças degenerativas como doença de Parkinson, paralisia supranuclear progressiva e degenerações de múltiplos sistemas. Se a presença de alterações da marcha, o elemento mais importante da tríade, não permite o diagnóstico de HPN, sua ausência torna-o menos provável. O teste de punções repetidas (tap-test) de LCR é o mais utilizado. Consiste na punção lombar com retirada de cerca de 30 mL de LCR e, quando há melhora da marcha, indica bom prognóstico

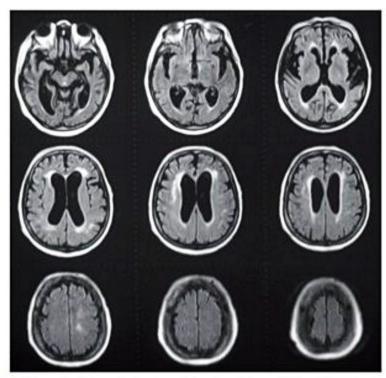


Figura 4. Ressonância magnética do crânio na hidrocefalia a pressão normal.

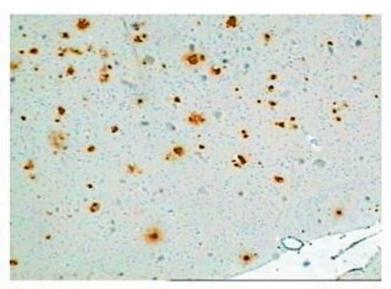


Figura 5. Depósitos de placas amiloides extracelulares em doença de Alheimer. Córtex frontal. 40x. 4G8 (imuno-histoquímica). Gentileza da Dra. Lea Grinberg do Brazilian Brain Bank.

com tratamento cirúrgico¹⁴. Nos exames de imagem estruturais (TC e RM), uma dilatação ventricular desproporcional ao grau de atrofia cortical pode apresentar também grandes sulcos corticais isolados e apagamento dos sulcos da convexidade cerebral, além do que na RM podem ser visualizados sinais de transudação liquórica.

Outros testes utilizados são: estudo do fluxo no aqueduto de Sylvius com a RM e monitorização da pressão do LCR. Nenhum desses testes, isoladamente ou em conjunto, teve comprovação adequada de seus valores preditivos. Como o tratamento é cirúrgico, mediante a implantação de sistema que deriva o LCR do ventrículo para o peritônio e não é destituído de riscos e de complicações, há necessidade de bastante ponderação antes de indicá-lo.

Demência em doenças infecciosas

Muitas doenças infecciosas que afetam o SNC podem causar demência. Infecções agudas tendem a causar alterações do nível de consciência, de modo que raramente merecem consideração na análise de casos de demência, exceto como resultado de sequelas. Infecções subagudas e particularmente as crônicas podem cursar com demência como manifestação principal ou em associação com outras síndromes neurológicas.

O Quadro 14 apresenta as principais doenças infecciosas que podem causar demência.

As doenças priônicas, que muitas vezes são incluídas entre as demências infecciosas pelo fato de serem transmissíveis, serão apresentadas em outro capítulo desta obra. A neurossífilis ainda é causa relativamente frequente de demência⁶¹, mas, lamentavelmente, a demora no diagnóstico tem impedido a completa recuperação da maioria dos pacientes.

A frequência de etiologia infecciosa em casuísticas de demência varia bastante por causa da idade. Na população com idade inferior a 50 anos, o papel das doenças infecciosas é mais importante. Atualmente, o complexo demencial associado à infecção pelo HIV tem sido considerado a principal causa de demência nessa faixa etária.

Alguns dados reforçam a hipótese de demência de etiologia infecciosa: idade inferior à senil, perfil neuropsicológico em que predominam apatia e lentidão dos processos mentais, antecedentes de doenças venéreas ou de promiscuidade sexual, toxicomania e imunodeficiência.

Como em outras síndromes neuroinfecciosas, os exames complementares essenciais são os do LCR e de neuroimagem. Deve-se destacar, entre os exames do LCR, a importância da eletroforese de proteínas que, em alguns casos, é a alteração mais marcante e que permite a suspeita de processo infeccioso crônico.

A controversa questão da biópsia cerebral no diagnóstico de demência torna-se mais simples neste capítulo, pois há consenso de que sua principal indicação é exatamente na suspeita de processo infeccioso, pois o tratamento adequado pode ser acompanhado de completa remissão dos sintomas, quando aplicado precocemente.

Outras demências secundárias

Destacam-se aqui outras demências secundárias que se caracterizam pela possibilidade de reversibilidade ou pelas dificuldades que oferecem ao diagnóstico.

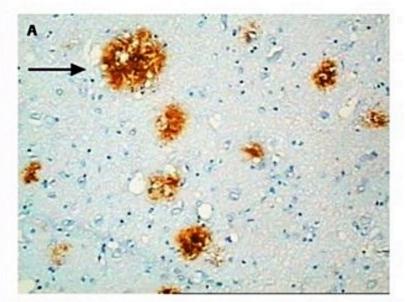
Antes de mais nada, é sempre importante lembrarse da possibilidade de hematoma subdural no idoso. Quando unilateral, predominam as manifestações focais, o que sugere processo expansivo ou mesmo um acidente vascular cerebral. Nas formas bilaterais, a demência pode ser a manifestação predominante. Há situações em que o paciente recebe diagnóstico errôneo de demência degenerativa e apresenta hematoma subdural bilateral. O tratamento cirúrgico é relativamente simples e geralmente eficaz.

Bacterianas	
Sifilis	
fuberculose	
Brucelose	
Doença de Lyme	
Doença de Whipple	
Parasitárias	
Cisticercose	
foxoplasmose	
Malária	
Equinococose	
/irais	
Nds	
Panencefalite esclerosante subaguda	
Panencefalite progressiva da rubéola	
eucoencefalopatia multifocal progression	va
Encefalite herpética	
Priônicas	
Doença de Creutzfeldt-Jakob	
Kuru	
Fúngicas	
Criptococose	
Histoplasmose	
Paracoccidioidomicose	
Candidíase	
Aspergilose	
Cromomicose	
Nocardiose	
Actinomicose	
Coccidioidomicose	
Esporotricose	
Cladosporiose	

As doenças autoimunes oferecem particular dificuldade ao diagnóstico, como lúpus eritematoso sistêmico, vasculites primárias do SNC, encefalopatias responsivas a corticosteroide, entre as quais a encefalopatia de Hashimoto foi a primeira a ser descrita. Nessa forma, há títulos elevados de anticorpos antitireoide, mas a encefalopatia não é causada por esses anticorpos.

Outra doença autoimune é encefalite límbica paraneoplásica, geralmente associada a tumores de pequenas células do pulmão, mas que podem ocorrer em outras neoplasias. As encefalites límbicas caracterizam-se por uma tríade de sintomas que refletem exatamente o acometimento do sistema límbico: alterações do comportamento social, transtornos da memória e crises epilépticas. Nas formas clássicas de encefalite límbica paraneoplásica, tratamentos com corticosteroides ou outras formas de imunoterapia costumam ser ineficazes porque, embora existam anticorpos antineuronais, estes atuam sobre antígenos intracelulares e a patogenia é mediada por imunidade celular. O tratamento mais eficaz consiste na exérese do tumor primário.

Nos últimos anos têm sido descritas encefalites límbicas causadas por anticorpos antineuronais com ação sobre antígenos de superfície dos neurônios e que podem interferir com mecanismos de neurotransmissão sináptica. Entre eles, incluem-se as encefalopatias associadas com anticorpos contra o receptor de NMDA (N-metil d-aspartato) e de GABA (ácido gama aminobutírico), e contra componentes dos canais de potássio da membrana celular. O diagnóstico dessas encefalites é realizado com base no quadro clínico, na presença frequente de sinais inflamatórios discretos no LCR, atividade irritativa nas regiões temporais no eletroencefalograma e presença de sinais de



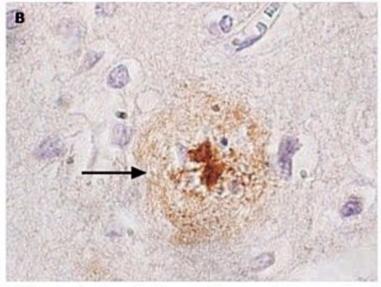


Figura 6. Exemplos de placas amiloides extracelulares em doença de Alzheimer. (A) A seta aponta uma placa neurítica. (B) A seta aponta uma placa senil. Córtex frontal. 2003. 4G8 (imuno-histoquímica). Gentileza da Dra. Lea Grinberg do Brazilian Brain Bank.

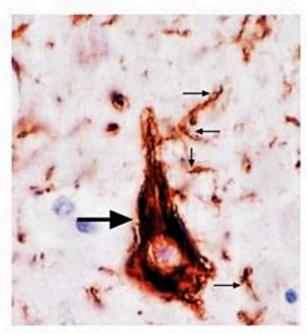


Figura 7. Lesões tau-positivas. A seta maior indica um neurônio com emaranhado neurofibrilar em seu citoplasma. Observe os diversos neurophil treads ao redor (setas menores). Córtex temporal. PHF. 4003. Gentileza da Dra. Lea Grinberg do Brazilian Brain Bank.

comprometimento das porções mesiais dos lobos temporais na RM. Nem todas essas alterações estão presentes em todos os casos, mas anticorpos antineuronais podem ser identificados no LCR ou no soro em todos os casos. Tratamento adequado com corticosteroides, plasmaférese, imunoglobulina intravenosa ou mesmo rituximabe pode produzir grande melhora e cura do processo⁵⁸.

Distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo demência, podem ocorrer na esclerose múltipla, em tumores cerebrais e em algumas formas de epilepsia.

Demência nas doenças degenerativas primárias do SNC

Trata-se do grupo de maior prevalência entre as causas de demência. Para efeito de diagnóstico, esse grupo é dividido em doenças em que demência pode fazer parte do quadro clínico, usualmente como manifestação menos importante para o diagnóstico, de um lado, e doenças em que demência é a síndrome principal, de outro.

Doenças degenerativas em que demência não é a manifestação mais importante para o diagnóstico

Nesse subgrupo, incluem-se as doenças extrapiramidais, como doença de Parkinson, coreia de Huntington, paralisia supranuclear progressiva, degeneração corticobasal, degenerações de múltiplos sistemas, calcificação idiopática dos gânglios da base, doença de Wilson e degenerações cerebelares e espinocerebelares. Poderiam ser também incluídas as leucodistrofias e polioencefalopatias que afetam o adulto.

Geralmente, nesses casos, demência não é a manifestação inaugural, e o exame neurológico revela alterações evidentes, predominando distúrbios do movimento, que são essenciais para o diagnóstico das doenças.

Doenças degenerativas em que demência é a síndrome principal

As mais frequentes doenças degenerativas primárias do SNC que apresentam demência como manifestação preponderante são a DA, as degenerações frontotemporais e a demência com corpúsculos de Lewy. Embora exista dificuldade para diagnosticá-las, a associação da análise do padrão neuropsicopatológico predominante e dos exames de neuroimagem pode permitir razoável segurança diagnóstica.

A investigação neuropsicológica tem revelado que existem perfis neuropsicopatológicos que se correlacionam com a neuroimagem e com o diagnóstico neuropatológico (Quadro 15). Quatro desses perfis são os mais frequentes entre as demências degenerativas primárias: amnésico, distúrbio do comportamento, distúrbio de linguagem e disfunção visuoespacial⁶⁵. O perfil neuropsicológico é definido com base nos sintomas inaugurais e no predomínio de um distúrbio sobre os demais, principalmente nos primeiros anos de evolução da síndrome demencial.

Demência com predomínio de síndrome amnésica: doença de Alzheimer

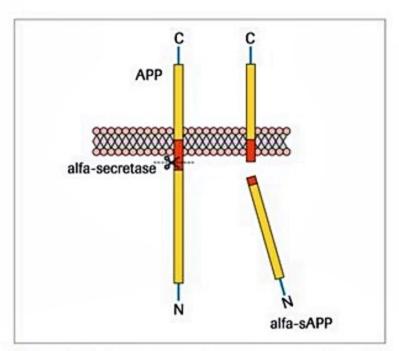
Déficit de memória para fatos recentes é a anormalidade mais frequente nas demências, porque é bem característico das fases iniciais da maioria dos casos de demência da DA, embora outras demências degenerativas,

Perfil neuropsicológico	Diagnósticos patológicos	TC ou RM	SPECT
Amnésia progressiva	Doença de Alzheimer	Atrofia hipocampal; atrofia cortical difusa	Hipoperfusão temporal e/ou parietal bilateral
Distúrbio do comportamento	Degeneração lobar frontotemporal (taupatia ou TDP-43 patia) Paralisia supranuclear progressiva Degeneração corticobasal	Atrofia frontotemporal	Hipoperfusão frontotemporal
Disfunção visuoespacial	Degeneração corticobasal Doença de Alzheimer	Atrofia cortical parieto- occipital	Hipoperfusão parieto-occipita
Afasia progressiva	Taupatia TDP-43 patia Doença de Alzheimer	Atrofia temporal esquerda	Hipoperfusão temporal esquerda

como a demência com corpúsculos de Lewy e raros casos de degeneração frontotemporal, possam, eventualmente, manifestar também esse perfil neuropsicológico.

As manifestações clínicas da DA decorrem da redução do número de neurônios e de sinapses em regiões específicas do SNC. As alterações neuropatológicas típicas da DA são as placas neuríticas e os emaranhados neurofibrilares (ENF).

A principal hipótese da fisiopatogenia da DA admite que o peptídeo beta-amiloide (beta-A) é o responsável por desencadear o processo patológico59. O peptídeo beta-A é o principal constituinte do centro da placa neurítica. Esse peptídeo é um fragmento de uma proteína maior, denominada proteína precursora do amiloide (APP), que é sintetizada de um gene localizado no cromossomo 21. A APP sofre clivagem, mediada por enzimas, o que resulta em diferentes polipeptídeos. A clivagem mais comum segue a via denominada alfa-secretase, na qual o peptídeo beta-A é cindido (Figura 8). Alternativamente, na via denominada amiloidogênica, sob a ação das enzimas beta-secretase e gama-secretase, é liberado o peptídeo beta-A (Figura 9). Todas as mutações do gene da APP associadas à DA familial resultam em substituições de aminoácidos situados dentro ou adjacentes ao fragmento beta-A. Essas mutações acarretam predomínio da via amiloidogênica, com superprodução do peptídeo beta-A, particularmente do peptídeo com 42 aminoácidos, que forma fibrilas mais facilmente e é mais amiloidogênico. Outras mutações conhecidas, como as das pré-senilinas, também amplificam a via amiloidogênica. Existem evidências de que tanto oligômeros solúveis como polímeros desse peptídeo são neurotóxicos,



■ Figura 8. Via da alfa-secretase. A proteína precursora do amiloide (APP) situa-se em parte no interior da célula (porção carboxiterminal), em parte transmembrana e extracelularmente (porção aminoterminal). A cisão em que participa a alfa-secretase libera o denominado sAPP (APP secretado) e impede a liberação do peptídeo beta-amiloide (fragmento indicado em vermelho na figura).

atuando não somente sobre os neurônios, mas também sobre as sinapses.

Quadro clínico

A DA manifesta-se clinicamente com comprometimento da capacidade de memorizar novas informações, dificuldade que pode ser demonstrada pelo mau desempenho em testes de memória diferida (delayed recall), mas na sua progressão agregam-se, de modo progressivo, dificuldades em funções executivas (como as necessárias para preparar uma refeição para alguns convidados ou fazer o balanço das receitas e dos gastos do mês), transtornos na orientação topográfica e leves distúrbios de linguagem (escrita e nomeação)9,10. Essa é a fase denominada demência leve, que depende principalmente do acometimento da formação hipocampal e de núcleos colinérgicos basais. O comprometimento dos núcleos colinérgicos, especialmente do núcleo basal de Meynert, acarreta redução significativa dos impulsos colinérgicos que aí se iniciam e se dirigem a todo o neocórtex. Esse estado hipocolinérgico cortical contribui para o déficit de memória. Ainda na fase leve, ocorre acometimento de estruturas paralímbicas como o cíngulo, especialmente em sua porção posterior, giro para-hipocampal, polo temporal, córtex orbitofrontal e também de áreas corticais mais recentes, como as dos neocórtices frontal dorsolateral e temporal, um pouco mais tarde.

À medida que a doença evolui para demência moderada, surgem os transtornos de funções executivas, de linguagem e de praxias, discalculias; e as dificuldades de reconhecimento, principalmente visuais (agnosias visuais), tornam-se mais evidentes, bem como alterações do humor e do comportamento, evidenciando que as alterações da fase moderada já afetam as áreas de associação multimodal

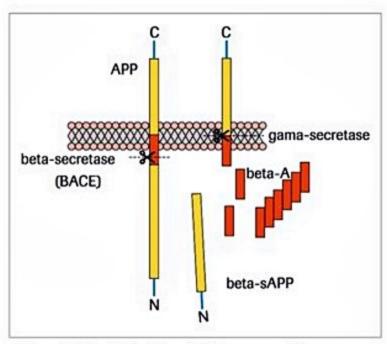


Figura 9. Via amiloidogênica. A cisão em que participam a gama e a beta-secretase libera o peptídeo beta-amiloide (beta-A), que inicia a denominada cascata do amiloide.

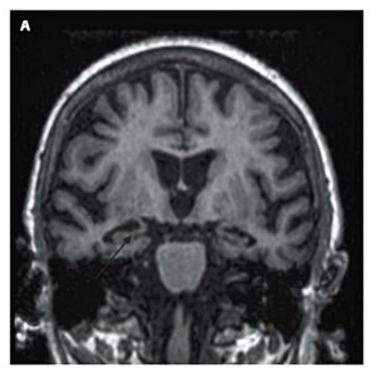
situadas na encruzilhada temporoparieto-occipital, nas áreas occipitotemporais (giros lingual e fusiforme) e que as alterações paralímbicas acentuaram-se ainda mais.

Na fase de demência grave, que geralmente se manifesta depois de mais de 5 anos de evolução, existe progressiva redução do número de palavras inteligíveis que o paciente emite ao longo de 1 dia, dificuldades para controlar esfíncteres e para caminhar, além de incapacidade para reconhecer pessoas que não os familiares mais próximos. Com o avançar da doença, mesmo a capacidade de manter-se sentado ou de sorrir é perdida, como em recapitulação, no sentido oposto, do desenvolvimento normal da criança. Nessa fase, o acometimento cortical é praticamente difuso, sendo menos afetadas apenas as áreas corticais primárias, como as motoras, sensitivas, visuais e auditivas primárias.

Exames complementares

Já foram apresentados os exames complementares que devem ser solicitados em casos suspeitos de demência. A TC e a RM são necessárias para afastar outras causas de demência. Nas fases iniciais da DA, nas quais a amnésia é habitualmente a manifestação mais significativa, a RM pode mostrar predomínio de atrofia na formação hipocampal⁶, além da atrofia global (Figura 10). Outras técnicas com valor para o diagnóstico que ainda não são aplicadas rotineiramente incluem a espectroscopia por RM e técnicas que realizam comparação computadorizada entre a imagem obtida do paciente e a de um banco de dados para verificar onde se encontram as áreas mais afetadas. Ou ainda comparações entre exames sequenciais utilizando métodos computadorizados²¹.

A maioria dos estudos com positron emission tomography (PET) e single-photon emission computed tomography (SPECT) em pacientes com DA mostra tipicamente uma redução bilateral e frequentemente assimétrica do fluxo sanguíneo e metabolismo em regiões temporais posteriores ou temporoparietais 9,37 (Figura 11), porém tais alterações podem estar ausentes nas fases iniciais da doença ou ocorrem em outros tipos de demência, como a vascular e a doença de Parkinson. Esses exames não são recomendados rotineiramente, mas podem dar suporte ao diagnóstico de DA ou sugerir outras formas de demência degenerativa. No diagnóstico, substâncias que se ligam transitoriamente às placas têm sido testadas para emprego em neuroimagem. A mais conhecida é o composto denominado Pittsburg compound B (PIB), que se liga ao amiloide das placas. Como é previamente associado a material que emite pósitrons, é detectado pelo PET23. Outra descoberta recente é a do composto conhecido pela sigla FDDNP, que marca simultaneamente placas amiloides e emaranhados neurofibrilares. Quando acoplado a radioisótopo e com o emprego de PET, esse composto permitiu discriminar controles, indivíduos com CCL e com DA, tendo sido verificada acurácia significativamente maior que com o emprego de volumetria por RM ou com estudo de consumo de glicose com PET60. Esses métodos abrem a perspectiva de diagnóstico pré-clínico da DA.



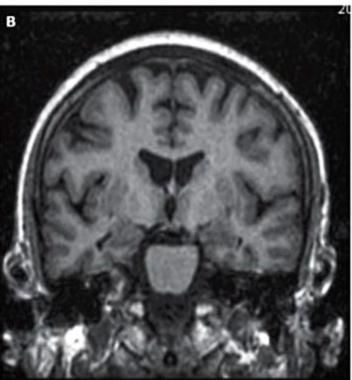


Figura 10. (A) Imagem por ressonância magnética de um caso de doença de Alzheimer (prováveľ) (70 anos, sexo feminino). Trata-se de um corte frontal em que se observam o aumento dos sulcos corticais e a redução das dimensões dos hipocampos (a seta aponta o hipocampo direito). (B) Controle, 70 anos, sexo feminino.

Para o diagnóstico de demência da DA utilizavam-se, até recentemente (e ainda se usa em muitos estudos), os critérios propostos em 1984 pelo Instituto Nacional de Doenças Neurológicas dos Estados Unidos (NINCDS-ADRDA)³⁰, de acordo com o qual o diagnóstico pode ser classificado como definitivo, provável ou possível. O diagnóstico definitivo de DA só pode ser obtido mediante estudo neuropatológico do SNC. Na maioria das vezes, o diagnóstico clínico é de DA provável, que tem chance de acerto superior a 80%; nos estudos em que têm sido ava-

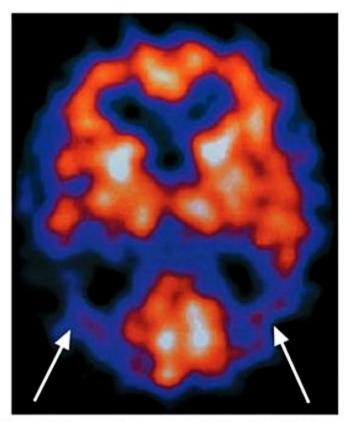


Figura 11. Tomografia por emissão de fóton único (SPECT) mostrando hipoperfusão temporoparietal posterior bilateral (setas) em caso de doença de Alzheimer (provável).

liados os casos de erro diagnóstico, foi constatado que DA foi confundida com demência vascular, DA associada com doença vascular cerebral ou com outras doenças degenerativas. Quando o diagnóstico é de DA possível, geralmente formulado em casos de evolução atípica ou em que há outras doenças associadas que poderiam ter causado a demência, a chance de acerto é de cerca de 60 a 70%.

Mais recentemente, em razão do conhecimento de que a DA se inicia muitos anos antes de que se manifeste clinicamente e por causa dos avanços nos métodos diagnósticos precoces da DA, foi recomendado o emprego de demência da DA para a fase sintomática da DA e de DA pré-clínica ou assintomática para a fase anterior. Mas os diagnósticos de demência da DA definida, provável e possível persistiram (Quadro 16)^{22,31}.

Biomarcadores

Um biomarcador, ou marcador biológico, pode ser definido como uma alteração mensurável na composição física de um organismo que indica a presença de uma doença. Em um consenso de especialistas, concluiu-se que os biomarcadores da DA deveriam preencher alguns pontos estabelecidos, como refletir a característica neuropatológica da DA, documentando-se por meio de casos patologicamente confirmados de demência e atingindo sensibilidade de 85% e especificidade para diferenciar DA de indivíduos controles e outras demências de pelo menos 75%. Para a DA, existe recomendação para um marcador biológico ideal que:

 Reflita um aspecto fundamental da fisiopatologia da DA.

Quadro 16. Demência da doença de Alzheimer: critérios clínicos centrais

Provável

Preenche critérios para demência adicionalmente às seguintes características:

- 1. Início insidioso (meses ou anos)
- 2. História clara ou observação de piora cognitiva
- Déficits cognitivos iniciais e mais proeminentes em uma segunda categoria:
- A. Apresentação amnésica (deve haver outro domínio afetado)
- B. Apresentação não amnésica (deve haver outro domínio afetado):
- Linguagem (lembranças de palavras)
- Visuoespacial (cognição espacial, agnosia para objetos ou faces, simultaneoagnose e alexia)

Funções executivas (alteração no raciocínio, julgamento e solução de problemas)

- Tomografia ou, preferencialmente, ressonância magnética do crânio deve ser realizada para excluir outras possibilidades diagnósticas ou comorbidades, principalmente doença vascular cerebral
- Indique a presença real da DA e não meramente um risco aumentado.
- Exiba alta sensibilidade e especificidade (80% ou mais).
 - Seja eficaz na predição na DA precoce ou pré-clínica.
- Permita monitorar a gravidade da doença ou a razão de progressão.
 - Indique a eficácia da intervenção terapêutica.
 - Seja não invasivo, econômico e disponível.

Nos últimos anos, tem-se publicado e comprovado o uso de biomarcadores para a DA. Os biomarcadores podem ser divididos entre aqueles de patologia (beta-A 1-42, proteína tau e fosfo-tau no LCR; PET com marcador para amiloide), estruturais (RM) e clínicos (avaliação cognitiva). O uso desses biomarcadores foi sugerido para o diagnóstico da DA, ainda na forma pré-clínica ou nas fases clínicas muito iniciais, antes do comprometimento funcional e de outras funções cognitivas, além da memória 17,18.

Tratamento

Tratamento específico

Procedimentos que impeçam a formação do peptídeo beta-A, seu depósito no parênquima nervoso ou seu efeito tóxico, ou que promovam sua eliminação, ou ainda que impeçam a hiperfosforilação da proteína tau são os principais candidatos a bons resultados em um futuro que não está muito distante. Fármacos que bloqueiam a ação da gama-secretase ou da beta-secretase, ou que estimulam a da alfa-secretase, ou que retiram o amiloide depositado estão em fase de testes. Até o momento, seus resultados foram negativos. Ao que parece, a retirada do amiloide depois de seu depósito não está associada à melhora cognitiva. Atualmente, esse tipo de medicação tem sido testado na fase pré-clínica da demência da DA, em que o indivíduo tem biomarcadores e o diagnóstico de comprometimento cognitivo sem demência.

Há alguns anos, a vacinação de animais transgênicos com o peptídeo beta-A reduziu muito o depósito intracerebral do peptídeo beta-A, por ter promovido sua fagocitose por células da microglia. Foram realizados testes em seres humanos, suspensos porque surgiram efeitos colaterais graves, com aparecimento de encefalopatia de natureza autoimune.

Existem medicações em estudo para evitar o acúmulo de tau hiperfosforilada, mas ainda sem resultados.

Tratamento sintomático dos distúrbios cognitivos

Os principais tratamentos de distúrbios cognitivos atualmente disponíveis baseiam-se no emprego de drogas que interferem na neurotransmissão colinérgica^{1,19,53}. Precursores da acetilcolina, como lecitina ou cloreto de colina, mostraram efeitos desanimadores.

O bloqueio da degradação da acetilcolina, por meio da inibição da enzima acetilcolinesterase, tem sido o mecanismo mais utilizado para aumentar o nível desse neurotransmissor no cérebro de pacientes com DA. Os inibidores da acetilcolinesterase atualmente recomendados para o tratamento da DA são apresentados no Quadro 17.

Todos devem ser iniciados com doses menores que são aumentadas a cada 4 semanas para reduzir os efeitos colaterais que dependem principalmente do efeito colinérgico, como náuseas, diarreia e bradicardia. As contraindicações mais importantes são doença do nó sinusal, bloqueio de ramo esquerdo, glaucoma de ângulo fechado e asma de dificil controle. Em geral, os inibidores da acetilcolinesterase produzem melhora pequena, mas clinicamente significativa, podendo melhorar também os transtornos comportamentais. As instituições que autorizam o emprego de fármacos para o tratamento da DA têm exigido que, além da melhora em testes cognitivos, exista impressão clínica de melhora na avaliação de profissional que não sabe se o paciente recebeu o fármaco que está sendo testado ou placebo. Outro tipo de instrumento de avaliação que não tem sido empregado de modo sistemático, mas que já tem tradução e adaptação para o nosso meio37, avalia a qualidade de vida do paciente na opinião deste e do informante, e pode ser útil para verificar efeitos da intervenção.

Ensaios clínicos comprovaram que a memantina, fármaco que tem efeito sobre o receptor glutamatérgico NMDA e que provavelmente reduz a excitotoxicidade resultante da liberação excessiva de glutamato, é benéfica na DA moderada a grave, particularmente quando associada a inibidores da colinesterase⁴⁹. Deve ser iniciada com 5 mg/dia e aumento progressivo a cada semana de 5 mg, até se alcançar a dose de 20 mg/dia, por via oral (sem interação com alimentação).

Outros fármacos propostos para o tratamento dos distúrbios cognitivos e que não têm eficácia definitivamente comprovada incluem acetil-L-carnitina, Ginkgo biloba, citicolina, estrógenos e inibidores dos canais de cálcio⁴².

Na DA, existem frequentemente alterações que em conjunto podem ser denominadas neuropsiquiátricas ou psicóticas e comportamentais⁵⁶, que são também encontradas em outros tipos de demência, e por isso o tratamento será apresentado mais adiante.

Demência com predomínio de alterações do comportamento

Mudanças da personalidade, caracterizadas por desinibição nas atividades sociais, perda da autocrítica, irritabilidade ou apatia, e alterações das funções executivas são as manifestações mais comuns. A possibilidade de confusão com síndromes psiquiátricas, não orgânicas, é muito grande.

Degeneração lobar frontotemporal é a denominação geral para um grupo de doenças que se caracterizam por esse fenótipo (ou por comprometimento da linguagem, como será visto adiante), mas que dependem de diferentes mecanismos genéticos e bioquímicos que começam a ser desvendados. Cerca de metade dos casos está associada a alterações da proteína tau, que sofre hiperfosforilação, o que interfere na sua importante função para a integridade do citoesqueleto neuronal. Esses casos recebem a designação de taupatias. Uma proporção significativa dos casos tem mutações no gene da proteína tau, situado no cromossomo 17. Recentemente, uma nova mutação foi identificada no gene progranulina, também situado no cromossomo 17. Também foram identificados casos em que não há depósitos de proteína tau, mas de outra proteína – a TDP-4336. A degeneração lobar frontotemporal incide principalmente na idade pré-senil e menos da metade dos casos apresenta história familiar.

A variante comportamental caracteriza-se por início insidioso e progressão lenta de perda cognitiva na qual o déficit predominante consiste em perda de julgamento com deisinibição, impulsividade, perda do comportamento social e afastamento social. Os critérios diagnósticos mais recentes publicados estão resumidos no Quadro 18⁵⁵.

Fármaco	Dose diária	Nº de doses	Modo de ação	Efeitos colaterais
Donepezil	5-10 mg	1	Inibidor da acetilcolinesterase	Vômitos, diarreia e pesadelos
Rivastigmina	6-12 mg 4,6-9,5 mg (transdérmico*)	2	Inibidor de acetilcolinesterase e butirilcolinesterase	Vômitos, diarreia e anorexis
Galantamina	16-24 mg	1	Inibidor de acetilcolinesterase e agonista nicotínico	Vômitos, diarreia e anorexia

Quadro 18. Critérios diagnósticos da variante comportamental (DFT) da degeneração lobar frontotemporal

Deterioração progressiva do comportamento e/ou cognição por observação ou história

- A. Desinibição do comportamento precoce (3 anos)
- B. Apatia ou inércia precoce (3 anos)
- C. Perda da empatia precoce (3 anos)
- D. Comportamento perseverativo, estereotipado ou compulsivo precoce (3 anos)
- E. Hiperoralidade e alterações dietéticas
- F. Perfil NPS: déficits em funções executivas com relativa preservação da memória e funções visuoespaciais

Na avaliação cognitiva, os pacientes com DFT têm desempenho pior do que pacientes com DA em testes de linguagem (nomeação, fluência verbal) e funções executivas.

O diagnóstico baseia-se na forma de apresentação, nas alterações de comportamento e nos exames de neuroimagem, tanto estrutural (TC e RM) como funcional (SPECT, PET), que demonstram, na maioria dos casos, atrofia frontotemporal ou padrões de hipometabolismo frontotemporal (Figuras 12 e 13). Em nosso serviço e em associação com o Instituto de Medicina Nuclear, tem-se utilizado um método em que a imagem obtida pelo SPECT é comparada com um exame padrão normal mediante um método estatístico (statistic parametric method - SPM), e os voxels (unidades de volume do exame) que diferem do padrão normal são realçados de acordo com o valor de significância para diferenças expressivas estabelecido pelo examinador (Figura 14). O SPECT acoplado ao SPM tem se mostrado útil no diagnóstico diferencial entre as demências degenerativas. Ainda não há tratamento específico, mas tem sido recomendado o emprego de trazodona ou de inibidores seletivos de recaptação da serotonina como medicação sintomática. É importante lembrar que a paralisia geral progressiva, forma de neurossífilis, geralmente se inicia desse modo e, se diagnosticada nessa fase, é curável.

Doenças degenerativas que afetam predominantemente estruturas subcorticais, como a paralisia supranuclear progressiva, coreia de Huntington e síndromes denominadas parkinsonismo-plus, podem apresentar quadro clínico superponível. Em tais casos, apatia e bradipsiquismo são as alterações mais frequentes.

A demência com corpúsculos de Lewy (DLL) também pode se manifestar com alterações predominantes do comportamento. Nessa forma de demência, que faz parte do espectro das sinucleinopatias em que a principal representante é a doença de Parkinson, associam-se sinais parkinsonianos e alterações psíquicas, particularmente alucinações e delirium, com grande oscilação de desempenho cognitivo de um dia para outro ou mesmo de uma hora para outra. Distúrbios do sono, particularmente distúrbio comportamental do sono REM, são frequentes e podem preceder a síndrome demencial.

A demência na DCL se apresenta com uma perda maior em tarefas visuoespaciais, atencionais e funções executivas; com memória relativamente preservada na





Figura 12. Imagens de ressonância magnética mostrando intensa atrofia dos lobos temporais (A) e frontais (B) em um caso de demência frontotemporal.

fase inicial. Conforme os critérios diagnósticos, pode-se observar³²:

- Critério mandatório: demência com as características mencionadas.
- Características nucleares: flutuação da cognição (variando de períodos de confusão a lucidez; alteração do nível de alerta; sonolência excessiva); alucinações visuais recorrentes (envolvendo crianças, pessoas pequenas, animais); sinais parkinsonianos (espontâneos, predominando rigidez e bradicinesia).
- Características sugestivas: desordem comportamental do sono REM, sensibilidade a neurolépticos, imagem funcional com transportador de dopamina alterado.

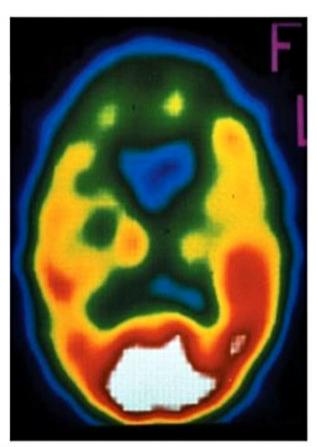


Figura 13. Tomografia por emissão de fóton único (SPECT) mostrando hipoperfusão frontal e temporal anterior em caso de demência frontotemporal.

■ Características de suporte: quedas repetidas e síncopes, perda transitória da consciência, disfunção autonômica grave, delírios sistematizados, alucinações em outras modalidades, depressão, preservação relativa de estruturas temporais mediais em TC/RM, captação diminuída generalizada em SPECT/PET com redução na atividade occipital, redução de captação na cintilografia miocárdica (MIB).

Do ponto de vista neuropatológico, são encontradas inclusões citoplasmáticas eosinofílicas que contêm alfasinucleína nos neurônios — os corpúsculos de Lewy. Na doença de Parkinson, limitam-se ao tronco cerebral, principalmente na substância negra, enquanto na DCL são encontrados também no núcleo basal de Meynert, na amígdala, no giro cingulado e no neocórtex. São raros os casos de demência que apresentam apenas os corpúsculos de Lewy, pois mais frequentemente as alterações neuropatológicas de DA também estão presentes. Na neuroimagem, chamam a atenção a ausência de atrofia hipocampal ou a atrofia de predomínio frontotemporal características da DA ou da demência frontotemporal, enquanto o SPECT ou PET podem revelar hipometabolismo occipital ou parieto-occipital.

O diagnóstico da DCL é muito importante porque este é um dos tipos de demência que mais bem responde ao tratamento com inibidores das colinesterases e que pior responde a neurolépticos típicos e mesmo atípicos.

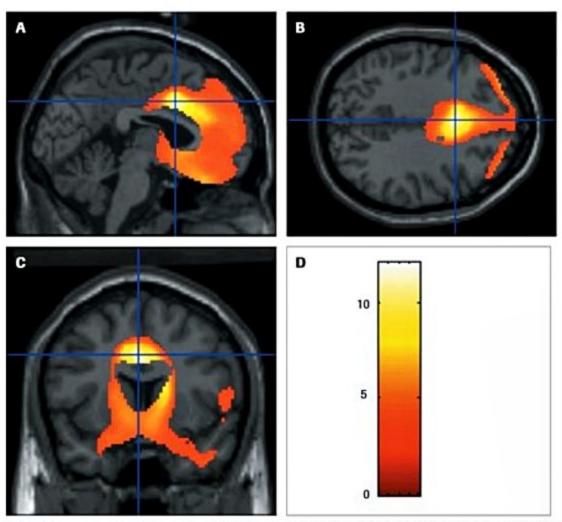


Figura 14. Tomografia por emissão de fóton único (SPECT) após tratamento estatístico (SPM) que a compara com padrão normal, revelando hipoperfusão frontal de predomínio medial em caso de demência frontotemporal.

O tratamento deve ser iniciado com inibidores das colinesterases, que pode melhorar as alucinações e o déficit de atenção. Se necessário, levodopa deve ser utilizada para a síndrome parkinsoniana, com cuidado, pois pode agravar as alucinações. Do mesmo modo, neurolépticos atípicos, como quetiapina ou clozapina, podem ser utilizados quando as alucinações e outras alterações de comportamento não melhoram com inibidor da colinesterase. Ainda, inibidores da recaptação da serotonina, como citalopram ou sertralina, podem ser usados se houver sintomatologia depressiva, e, para os distúrbios do sono, clonazepam é recomendado.

Demências com disfunções visuoespaciais

Distúrbio do processamento das informações visuais pode ser a primeira manifestação de síndrome demencial em que há acometimento da região parieto-occipital ou occipitotemporal bilateral. O comprometimento parieto--occipital é mais frequente, manifestando-se como distúrbio visuoespacial em que é mais comum a síndrome de Bálint parcial. Na síndrome completa, manifestam-se dificuldade para dirigir o olhar para onde é necessário ou apraxia do olhar, incapacidade para a visão simultânea de dois ou mais objetos no campo visual e dificuldade para dirigir os movimentos do corpo e da mão (p. ex., sob controle da visão ou ataxia óptica). Agnosia visual para imagens, objetos ou pessoas e incapacidade de ler (alexia) também podem ser as manifestações iniciais, mas mais raramente². Geralmente, esse tipo de demência manifesta-se antes dos 65 anos de idade e tem como uma das principais causas a degeneração corticobasal, na qual, além desses sintomas, ocorrem também síndrome parkinsoniana assimétrica e movimentos involuntários no mesmo hemicorpo onde se manifestam os sinais parkinsonianos. A DA e a doença de Creutzfeldt-Jakob podem iniciar-se desse modo. Na maioria das vezes, inicia-se o tratamento com inibidor da colinesterase, mas os resultados usualmente não são animadores.

Outra condição de causa degenerativa é a atrofia cortical posterior, caracterizada por declínio nas habilidades visuoespaciais, com início tipicamente entre 50 e 65 anos de idade. Os déficits neuropsicológicos mais frequentemente são perdas visuoespaciais, visuoperceptivas, alexia, características da síndrome de Bálint e da síndrome de Gerstmann (acalculia, agrafia, agnosia digital, desorientação direita-esquerda). Podem estar presentes comprometimento de memória operacional e apraxia de membro. A atrofia nos exames de imagem se dá mais na região occipital e lobos parietais.

Demência com predomínio de distúrbio de linguagem

Comprometimento da linguagem pode inaugurar as manifestações clínicas da degeneração lobar frontotemporal. Muitas vezes, os distúrbios de linguagem mantêm-se isolados ou como sinais predominantes por longo tempo. Quando isso se sucede por pelo menos 2 anos, a

síndrome é definida como afasia progressiva primária27. Alguns pacientes mantêm afasia como sintoma praticamente isolado por mais de 10 anos. Esse conhecimento é importante porque a evolução nesses casos é muito distinta de outras formas de demência, o que pode permitir vida relativamente independente por tempo muito mais longo³³.

Três tipos ou variantes de afasia progressiva primária são descritos: variante agramática (não fluente), variante semântica (fluente, que habitualmente evolui para demência semântica) e variante logopênica³⁴. No primeiro tipo, predomina a dificuldade de se expressar, com redução da capacidade de utilizar as regras gramaticais na construção das frases (agramatismo) e constata-se atrofia de localização na região situada ao redor da fissura de Sylvius, no hemisfério cerebral esquerdo. Na variante semântica, o paciente não consegue denominar objetos ou pessoas e, simultaneamente, não é capaz de reconhecer o nome quando este lhe é apresentado, configurando uma aparente perda da conexão entre significante e significado; a atrofia afeta principalmente os polos temporais, sobretudo à esquerda. Na variante logopênica, o paciente tem dificuldade de encontrar as palavras, como se seu vocabulário estivesse se restringindo de modo progressivo, mas compreende o que lhe dizem e tem dificuldade para repetir frases longas, indicando comprometimento da memória imediata (memória operacional); a atrofia afeta mais as regiões temporais e parietais, na convexidade, à esquerda. A RM, o SPECT e eventualmente o PET-scan são bastante úteis no diagnóstico (Figuras 15 e 16). Existe também uma forma mista em que há comprometimento combinado de compreensão e gramatical. Apresenta atrofia maior no giro frontal inferior e no lobo temporal anterior.

Os dois primeiros tipos fazem parte do grupo das degenerações lobares frontotemporais e tendem a evoluir com alterações do comportamento, enquanto a variante logopênica evolui para demência da DA.

Outras síndromes causadas por comprometimento cortical assimétrico

Comprometimento unilateral cortical de outras regiões, especialmente dos lobos parietais, pode causar síndromes em que predominam apraxias ou agnosias e que permitiriam definir outro padrão, o de acometimento cortical assimétrico, do qual o distúrbio de linguagem seria um tipo especial. Apraxias uni ou bilaterais, apraxias construtivas ou apraxia para vestir-se podem ocasionalmente inaugurar a síndrome demencial. Taupatias e mesmo a DA podem apresentar-se desse modo atípico. Uma taupatia em que o padrão assimétrico é muito marcante é a degeneração corticobasal, na qual ocorrem apraxia, agnosia tátil e distúrbios do movimento que geralmente afetam um dos membros superiores. O sinal da "mão estrangeira" é um dos sinais distintivos dessa afecção e caracteriza-se pela ocorrência de movimentos involuntários do membro afetado, a qual pode variar desde simples elevação do membro superior até movimentos complexos que podem atrapalhar o membro contralateral não afetado.

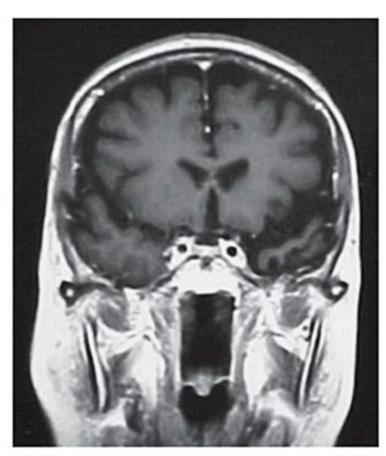


Figura 15. Imagem por ressonância magnética de um caso de demência semântica. Corte frontal em que se observa redução de volume do polo temporal esquerdo.

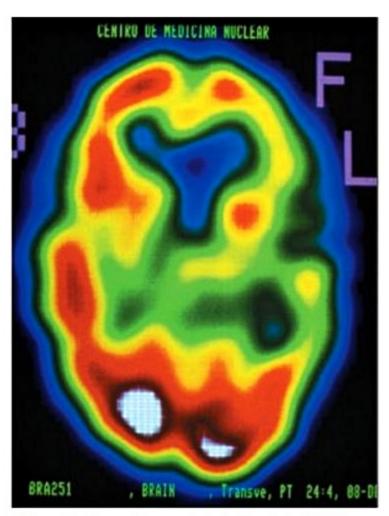


Figura 16. Tomografia por emissão de fóton único (SPECT) mostrando hipoperfusão frontotemporal esquerda em caso de afasia progressiva primária.

Cada um desses perfis deve ser identificado por meio de bateria de testes neuropsicológicos apropriados. Exames de neuroimagem podem reforçar a definição ligando-a ao contexto anatomofuncional.

O algoritmo da Figura 17 resume os passos para o diagnóstico nosológico das demências.

Tratamento sintomático de outros distúrbios neuropsiquiátricos

Muitas vezes, a razão principal da busca por auxílio médico não é o distúrbio cognitivo, mas a presença de outras alterações neuropsiquiátricas, como distúrbios do humor, alterações da personalidade, ideação delirante, alucinações, ansiedade, agressividade, inquietude psicomotora, desinibição social e alterações do sono e dos hábitos alimentares. Embora alguns desses fenômenos possam estar diretamente relacionados ao declínio cognitivo, há evidências de que decorrem do acometimento de outros sistemas funcionais e de que podem manifestar-se de modo independente.

Deve-se ressaltar que o tratamento farmacológico dos distúrbios do comportamento somente deve ser considerado depois que outras alternativas, como a correção de fatores ambientais adversos ou de intercorrências clínicas, não tenham surtido efeito. Sempre que possível, medidas simples e não farmacológicas devem ser tentadas, principalmente porque os efeitos colaterais dos psicofármacos tendem a agravar o déficit cognitivo. Com finalidade didática, os distúrbios do comportamento serão divididos em três grupos:

- A. Distúrbios psicóticos e agitação.
- B. Depressão.
- C.Distúrbios do sono.

O tratamento com antipsicóticos atípicos deve ser feito quando há sintomas psicóticos, agitação ou agressividade que sejam danosos à segurança do próprio paciente ou do cuidador. Os mais utilizados são: risperidona, quetiapina e olanzapina. Também aripiprazol e ziprasidona têm sido utilizados. Deve-se considerar o risco aumentado de morte e doenças vasculares com todos eles. O Quadro 19 apresenta as formas de tratamento.

Considerações finais

CCL e demências vêm se tornando progressivamente mais frequentes com o envelhecimento, e o interesse que despertam tem tido paralelo com o aumento da sobrevida média observado na maioria dos países desde a segunda metade do século XX. Qualquer doença que atinja o SNC tem a possibilidade de causar essas síndromes, mas mais frequentemente são as doenças degenerativas e, em segundo plano, as vasculares as principais responsáveis. Doenças passíveis de tratamento específico podem causá-las e seu tratamento precoce pode reverter o declínio cognitivo. Mesmo as doenças degenerativas que ainda não têm tratamento que possa impedir sua progressão podem beneficiar-se de tratamento sintomático, de modo que existe a necessidade de estabele-

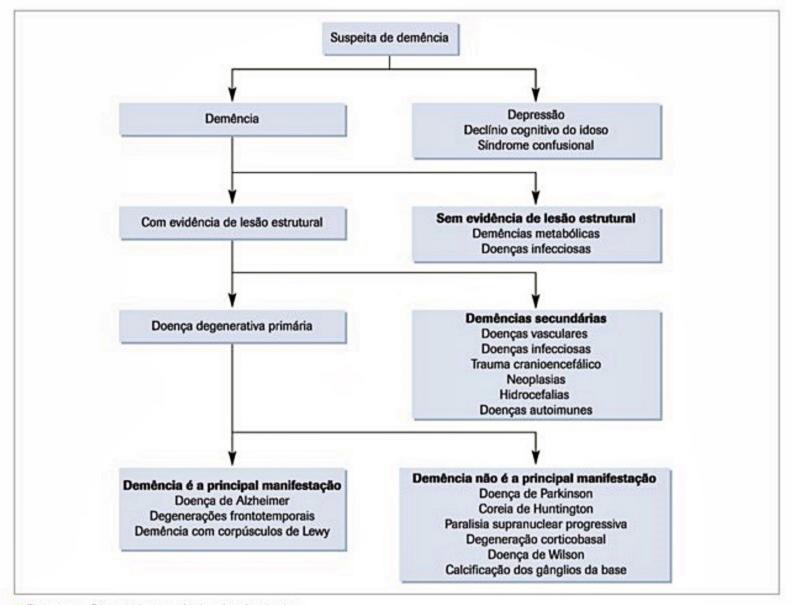


Figura 17. Diagnóstico nosológico das demências.

Distúrbios psicóticos (delírios e alucinações)	Na doença de Alzheimer, demência da doença de Parkinson e demência com corpúsculos de Lewy	Inibidores de acetilcolinesterase e neurolépticos atípicos
	Em outras demências	Neurolépticos atípicos
Depressão	Em todas	ISRS (escitalopram, citalopram, sertralina)
Insônia	Em todas	Trazodona, mirtazapina e zolpidem
Agitação e Em todas agressividade		ISRS e neurolépticos atípicos

cer melhor a conduta clínica nesses casos. As informações apresentadas e discutidas neste capítulo não devem ser restritas aos especialistas, porque, como já mencionado, com o envelhecimento da população, distúrbios cognitivos e demência precisam fazer parte dos conhecimentos básicos de todos os profissionais da área da saúde.

Referências bibliográficas

- Aisen PS. Treatment of Alzheimer's disease: present and future. American Academy of Neurology; 2005.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association Workgroup. Alzheimers Dement. 2011;7:270-9.
- Areza-Fegyveres R, Caramelli P, Porto CS, Ono CR, Buchpiguel CA, Nitrini R. The syndrome of progressive posterior cortical dysfunction: a multiple case study and review. Dement Neuropsychol. 2007;1:311-9.
- Bertolucci PHF, Brucki SMD, Campacci S, Juliano Y. O mini-exame do estado mental em uma população geral. Impacto da escolaridade. Arq Neuropsiquiatr. 1994;52:1-7.
- Bertolucci PH, Okamoto IH, Brucki SM, Siviero MO, Toniolo Neto J, Ramos LR. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. Arq Neuropsiquiatr. 2001;59:532-6.
- Bottino CM, Castro CC, Gomes RL, Buchpiguel CA, Marchetti RL, Neto MR. Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging. Int Psychogeriatr. 2002;14:59-72.
- Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. Arq Neuropsiquiatr. 2003;61:777-81.
- Brucki SMD, Ferraz AC, de Freitas GR, et al. Tratamento da demência vascular. Dement Neuropsychol. 2011;5(supl. 1):78-90.
- Buchpiguel CA, Mathias SC, Itaya LY, et al. Brain SPECT in dementia. A clinicalscintigraphic correlation. Arq Neuropsiquiatr. 1996;54:375-83.
- Bustamante SE, Bottino CM, Lopes MA, Azevedo D, Hototian SR, Litvoc J, et al. Combined instruments on the evaluation of dementia in the elderly: preliminary results. Arq Neuropsiquiatr. 2003; 61:601-6.

- Caramelli P, Teixeira AL, Buchpiguel C, et al. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil. Exames complementares. Dement Neuropsychol. 2011;5(supl. 1):11-20.
- Carthery MT, Mattos-Pimenta-Parente MA de, Nitrini R, Bahia VS, Caramelli P. Spelling tasks and Alzheimer's disease staging. Eur J Neurol. 2005;12:907-11.
- Charchat-Fichman H, Caramelli P, Sameshima K, Nitrini R. Decline of cognitive capacity during aging. Rev Bras Psiquiatr. 2005;27:79-82.
- Clarfield AM. The reversible dementias: do they reverse? Ann Intern Med. 1988;109:476-86.
- Cummings JL, Benson DF. Dementia: a clinical approach. Boston: Butterworth-Heinemann; 1992.
- Damasceno BP, Carelli EF, Honorato DC, Facure JJ. The predictive value of cerebrospinal fluid tap-test in normal pressure hydrocephalus. Arq Neuropsiquiatr. 1997;55:179-85.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol. 2007;6:734-46.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. Lancet Neurol. 2010;DOI:10.1016/S1474-4422(10)70223-4.
- Engelhardt E, Brucki SMD, Cavalcanti JLS, Forlenza OV, Laks J, Vale FAC, Departamento de Neurología Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurología. Tratamento da doença de Alzheimer: recomendações e sugestões do Departamento Científico de Neurología Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurología. Arq Neuropsiquiatr. 2005;63:1104-12.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical guide for grading the mental state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12:189-98.
- Fox NC. Using serial registered brain magnetic resonance imaging to measure disease progression in Alzheimer disease: power calculations and estimates of sample size to detect treatment effects. Arch Neurol. 2000;57:339-44.
- Frota NAF, Nitrini R, Damasceno BP, Forlenza O, Dias-Tosta E, Silva AB, et al. Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. Dement Neuropsychol. 2011;5(supl. 1):5-10.
- Hachinski VC, Iliff LD, Phil M, Zilhka E, Du Boullay GH, Mcallister VI, et al. Cerebral blood flow in dementia. Arch Neurology. 1975;32:632-7.
- Herrera Jr E, Caramelli P, Silveira ASB, Nitrini R. Epidemiological survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. Alzheimer Dis Associated Disord. 2002;16:103-8.
- Jorm AF, Jacomb PA. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. Psychol Med. 1989;19:1015-22.
- Jorm AF. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. Acta Psychiatr Scand. 1987;76:465-79.
- Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. Ann Neurol. 2004;55:306-19.
- Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-monitoring and instrumental activities of daily living. Gerontologist. 1969;9:179-86.
- Mattis S. Dementia rating scale. Professional manual. Florida: Psychological Assessment Resources; 1988.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. Neurology. 1984;34:939-44.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7:263-9.
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Consortium on DLB diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology. 2005:65:1863–72.
- Mesulam MM, Weintraub S. Spectrum of primary progressive aphasia. In: Rossor MN, ed. Unusual dementias. London: Baillière-Tindall; 1992. p.583-609.
- Mesulam MM, Rogalski EJ, Wieneke C, et al. Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. Nat Rev Neurol. 2014;10:554-69.
- Morris JC, Heyman A, Mohs RC, et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part 1. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. Neurology. 1989;39:1159-65.
- Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Science. 2006;314:42-3.
- Nitrini R, Buchpiguel CA, Caramelli P, et al. SPECT in Alzheimer's disease: features associated with bilateral parietotemporal hypoperfusion. Acta Neurol Scand. 2000:101:172-6.
- Nitrini R, Caramelli P, Bottino CMC, Damasceno BP, Brucki SMD, Anghinah R. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: avaliação cognitiva e funcional. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. Arq Neuropsiquiatr. 2005;63:720-7.

- Nitrini R, Caramelli P, Bottino CM, Damasceno BP, Brucki SM, Anghinah R, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: diagnostic criteria and auxiliary tests. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. Arq Neuropsiquiatr. 2005;63:713-9.
- Nitrini R, Caramelli P, Herrera Jr E, Bahia VS, Caixeta LF, Radanovic M, et al. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. Alzheimer Dis Associated Disord 2004;18:241-6.
- Nitrini R, Caramelli P, Porto CS, et al. Brief cognitive battery in the diagnosis of mild Alzheimer's disease in subjects with medium and high levels of education. Dementia & Neuropsychol. 2007;1:32-6.
- Nitrini R, Lefèvre BH, Mathias SC, Caramelli P, Carrilho PE, Sauaia N, et al. Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência. Arq Neuropsiquiatr. 1994;52:457-65.
- Nîtrinî R, Mathias S, Caramelli P, Carrilho PE, Lefèvre BH, Porto CS, et al. Evaluation of 100 patients in São Paulo, Brazil: correlation with socioeconomic status and education. Alzheimer Disease and Associated Disorders. 1995;9:146-51.
- Nitrini R, Bottino CM, Albala C, et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. International Psychogeriatrics. 2009;21:622-30.
- Novelli MM, Dal Rovere HH, Nitrini R, Caramelli P. Cross-cultural adaptation of the quality of life assessment scale on Alzheimer disease. Arq Neuropsiquiatr. 2005;63:201-6.
- Okamoto IH. Aspectos cognitivos da doença de Alzheimer no teste do relógio: avaliação de amostra da população brasileira [tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo; 2001.
- Ostrosky-Solis A, Roselli M. Neuropsi: a brief neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. J Int Neuropsychol Soc. 1999;5:413-33.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. J Intern Med. 2004;256:183-94.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol. 2001;58:1985-92.
- Portet F, Ousset PJ, Visser PJ, et al., Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease (EADC). Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. J Neurol Neurosurg Psychiatr. 2006;77:714-8.
- Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah Jr CH, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. J Gerontol. 1982;37:323-9.
- Porto SC, Charchat-Fichman H, Caramelli P, Bahia VA, Nitrini R. Dementia Rating Scale – DRS – in the diagnosis of patients with Alzheimer's dementia. Arq Neuropsiquiatr. 2003;61:339-45.
- Valle FAC, Correa Neto Y, Bertolucci PHF, et al. Tratamento da doença de Alzheimer. Dement Neuropsychol. 2011;5(supl. 1):34-48.
- Quiroga P, Albala C, Klaasen G. Validation of a screening test for age associated cognitive impairment, in Chile. Rev Med Chil. 2004;132:467-78.
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain. 2011;134:2456-77.
- Reisberg B. Behavioral pathology in Alzheimer's disease rating (BEHAVE AD). J Clin Psychiatry. 1987;48(Suppl.):9-15.
- 57. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic cri-
- teria for research studies. Neurology. 1993;43:250-60.
 Rosenfeld MR, Dalmau JO. Paraneoplastic disorders of the CNS and autoimmune synaptic encephalitis. Continuum (Minneap Minn) 2012;18(2):366-83.
- Walsh DM, Selkoe DJ. A-beta oligomers a decade of discovery. J Neurochem. 2007;101:1172-84.
- Small GW, Kepe V, Ercoli LM, et al. PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. N Engl J Med. 2006;355:2652-63.
- Takada I.T, Caramelli P, Radanovic M, et al. Prevalence of potentially reversible dementia in a dementia outpatient clinic of a tertiary university-affiliated hospital in Brazil. Arq Neuropsiquiatr. 2003;61:925-9.
- Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;291:317-24.
- Wechsler D. Test de inteligencia para adultos (WAIS). Manual. 2. ed. Buenos Aires: Paidós; 1993.
- Wechsler Memory Scale Manual revised. San Antonio: Psychological Corporation; 1987.
- Weintraub S, Mesulam MM. Four neuropsychological profiles in dementia. In: Boller F, Grafman J, eds. Handbook of neuropsychology. Amsterdam: Elsevier; 1993. p.253-82.
- 66. Whitehouse PJ. Dementia. Philadelphia: Davis; 1993.

Luiz Henrique Martins Castro

SUMÁRIO

Definições, 360

Conceitos, 361

Epidemiologia, 361

Avaliação do paciente com epilepsia, 361

Caracterização semiológica e classificação dos tipos de crise epiléptica, 361

Tipos de crises epilépticas, 361

Crises primariamente generalizadas, 361

Crises focais, 363

Crises relacionadas a situações especiais, 364

Eletroencefalograma, 365

Etiologia da epilepsia, 367

Epilepsias genéticas ou provavelmente genéticas, 368

Epilepsias focais de causa estrutural-metabólica, 370

Epilepsias focais de causa desconhecida, 375

Epilepsias generalizadas (de causa estrutural metabólica

e causa desconhecida), 375

Anamnese e exame físico, 376

Anamnese, 376

Exame físico, neurológico e do estado mental, 376

Diagnóstico diferencial, 376

Crises não epilépticas psicogênicas, 377

Exames complementares, 378

Tratamento, 379

Conduta inicial na crise epiléptica única, 379

Conduta farmacológica na crise epiléptica única, 379

Tratamento medicamentoso das epilepsias, 380

Escolha da droga antiepiléptica, 380

Epilepsia de difícil controle medicamentoso, 382

Associação de drogas antiepilépticas, 383

Interações das drogas antiepilépticas com outras drogas, 383 Níveis séricos, 383

Situações especiais, 384

Mulher em idade fértil, 384

Idosos, 384

Insuficiências hepática e renal, 385

Duração do tratamento e retirada de drogas antiepilépticas, 385

Tratamento cirúrgico, 385

Impacto da epilepsia no ambiente familiar, social e de trabalho, 386

Considerações finais, 386

Referências bibliográficas, 387

Definições

O tecido nervoso pode ser compreendido, de modo extremamente simplificado, como um sistema eletroquímico com capacidade inerente de gerar, em condições patológicas, atividade elétrica anormal que, ao ocorrer de modo sustentado, pode manifestar-se clinicamente como uma crise epiléptica.

A probabilidade de um indivíduo apresentar uma crise epiléptica ao longo da vida é estimada entre 5 a 10%². Identifica-se, em cerca de 25% das crises, um fator causal desencadeante. Estas crises são denominadas crises sintomáticas agudas (ou crises provocadas). Os principais desencadeantes identificáveis de crises sintomáticas agudas são distúrbios no equilíbrio hidroeletrolítico ou ácido-básico (geralmente associadas a doenças clínicas), intoxicação exógena por drogas que rebaixem o limiar convulsígeno, abstinência de drogas sedativas ou de dano neurológico agudo (vascular, infeccioso etc.). Crises agudas sintomáticas tendem a não recorrer após a eliminação do fator desencadeante.

Outras vezes não se identifica um fator causal para a crise epiléptica, mas ainda assim muitos destes pacientes não voltarão a ter crises. Crise única (ou isolada) referese a crise isolada não provocada (ou mais crises que ocorram em intervalo inferior a 24 horas).

Por fim, alguns indivíduos apresentam crises epilépticas espontâneas recorrentes ou condição cerebral que predisponha a recorrência de crises, caracterizando a epilepsia^{3,4}.

Epilepsia é uma doença crônica caracterizada por predisposição à ocorrência de crises espontâneas. O paciente deve apresentar pelo menos duas crises espontâneas, sem evidência de desencadeantes agudos de crises epilépticas, ou uma crise espontânea associada à evidência de predisposição à ocorrência de crises espontâneas.

Segundo o último consenso da ILAE (International League Against Epilepsy), a epilepsia é definida como uma desordem cerebral caracterizada pela predisposição persistente, que leva ao aparecimento de crises epilépticas e a consequências neurobiológicas, cognitivas e psicossociais.

Conceitos

- Crise epiléptica: expressão clínica decorrente de descarga anormal e excessiva do tecido cerebral.
- Crise sintomática aguda (ou crise provocada): crise epiléptica decorrente de uma causa imediata identificada, como distúrbio metabólico, intoxicação exógena, abstinência de drogas sedativas ou dano neurológico agudo.
- Crise única (isolada): uma ou mais crises que recorrem no período de 24 horas. Pode corresponder à uma crise aguda sintomática ou à primeira manifestação de epilepsia.
- Epilepsia: doença neurológica caracterizada por ocorrência de crises espontâneas recorrentes.

Epidemiologia

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns. Estudos epidemiológicos em Rochester, Minnesota, EUA, indicam incidência ajustada de 3,1% até a idade de 80 anos². Estudos de base populacional estimam prevalência entre 0,9 e 57 casos/1.000 habitantes e incidência entre 26 e 90 casos/100.000 habitantes². Estudos brasileiros indicam prevalência de 16,5/1.000 em Porto Alegre e 11,9/1.000 em São Paulo^{5,6}. A prevalência de epilepsia ativa (pacientes que apresentem crises ou necessitem de tratamento crônico para controle de crises) é menor, estimada em 0,5% nos EUA e de 1,5 a 2% na América Latina, evidenciando que parte dos pacientes pode entrar em remissão, ao menos por algum período (epilepsia inativa).

Crises isoladas são ainda mais comuns. A incidência cumulativa para toda a vida de crises é cerca de 9 a 11%². Aproximadamente uma em cada dez pessoas apresentará, em algum momento da vida, uma crise epiléptica. A maioria dos pacientes que apresenta a primeira crise epiléptica não tem epilepsia.

A epilepsia pode manifestar-se em qualquer fase da vida. Nos países industrializados observam-se dois picos de incidência: no primeiro ano de vida (decorrente de processos pré, peri e pós-natais) e após a sétima década de vida (decorrente, entre outros de doenças neurológicas degenerativas e lesões vasculares). A incidência e a prevalência da epilepsia na faixa etária acima dos 70 anos é duas a três vezes maior que na infância.

Avaliação do paciente com epilepsia

Inicialmente deve caracterizar-se o evento, procurando diferenciar crise epiléptica de outros eventos paroxísticos de origem não epiléptica. Em seguida, deve-se diferenciar a manifestação como crise aguda sintomática, crise única ou epilepsia.

É necessária a caracterização semiológica detalhada da crise, para caracterizar o tipo (ou tipos) de crise apresentado(s) pelo paciente. A realização do eletroencefalograma (EEG) é fundamental, para, pela correlação clínico-eletrográfica, definir o tipo de crise apresentada.

Em seguida é necessário determinar a etiologia das crises, pelo conjunto de dados clínicos (tipo ou tipos de crise, idade de início das crises, história familiar de epilepsia, presença de doença neurológica prévia), eletrográficos e de neuroimagem (ressonância magnética [RM] ou tomografia computadorizada [TC] de crânio).

A identificação do(s) tipo(s) de crise e da etiologia determinam a seleção de drogas antiepilépticas, além de indicar fatores prognósticos quanto à resposta terapêutica e duração do tratamento.

Caracterização semiológica e classificação dos tipos de crise epiléptica

As crises epilépticas podem ser classificadas em focais – com ou sem generalização secundária ou movimentos convulsivos bilaterais – e crises primariamente generalizadas.

A classificação depende da descrição clínica das características semiológicas das crises e do correlato com as anormalidades eletroencefalográficas.

Tipos de crises epilépticas (Quadro 1)

Focais (com ou sem perda de consciência), seguidas ou não de movimentos convulsivos bilaterais (anteriormente denominadas crises tônico-clônicas secundariamente generalizadas).

Nas crises focais, as descargas elétricas anormais ocorrem em áreas circunscritas de um hemisfério cerebral levando a manifestações decorrentes da disfunção da região cerebral acometida. Crises focais podem propagar-se levando ao acometimento de outras áreas do córtex cerebral. Essa propagação pode levar ao acometimento de grande parte ou da totalidade do córtex (crise secundariamente generalizada ou crise com movimentos convulsivos bilaterais).

As crises primariamente generalizadas caracterizam-se por alteração elétrica que acomete um ponto determinado de uma rede neural, com rápido acometimento de amplas redes neurais em ambos os hemisférios cerebrais, podendo incluir estruturas subcorticais. Dependendo do tipo de crise, podem ou não cursar com perda de consciência.

A atividade elétrica cerebral anormal que ocorre durante as crises focais ou generalizadas pode ser medida com eletrodos colocados na superficie do couro cabeludo (EEG).

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas das crises epilépticas variam desde manifestações sutis, como breve perda de contato com o meio, abalos musculares sem perda de consciência, ou manifestações dramáticas, como perda abrupta de consciência, queda ao solo e abalos musculares nos quatro membros.

Crises primariamente generalizadas

Crises tônico-clônicas primariamente generalizadas

Nas crises tônico-clônicas generalizadas (TCG), ocorre perda abrupta de consciência, queda, seguida de fase

	Com sintomas motores
	Com sintomas somatossensitivos
	Com sintomas autonômicos
Focais	Com sintomas psíquicos
	Início com crise parcial simples
	Comprometimento da consciência desde o início
	Crises focais que evoluem para crises tônico-clônicas secundariamente generalizadas
	Crises tônico-clônicas primariamente generalizadas
	Crises de ausência (típicas e atípicas)
Crises primariamente generalizadas	Crises mioclônicas
	Crises tônicas
	Crises atônicas
Crises não classificadas	Espasmos epilépticos
Criscs rido Cidssificadas	Crises gelásticas e dacríticas
Origan relacionadas a situacitas especiais	Crises febris
Crises relacionadas a situações especiais	Crises reflexas

tônica, caracterizada por contração tônica em extensão dos membros, da musculatura do pescoço e supraversão ocular, geralmente associada a grito devido à expulsão forçada de ar pela contração do diafragma. O componente tônico dura cerca de 30 segundos e é seguido de abalos musculares clônicos ritmados dos quatro membros, por período de cerca de 90 segundos, associados à apneia e à sialorreia. Pode ocorrer mordedura de língua e liberação esfincteriana (5 a 10% dos casos). Ao final da crise, ocorre relaxamento muscular e respiração ruidosa, com recuperação gradual da consciência, por vezes associada à intensa agitação (período pós-ictal), que pode durar vários minutos.

As crises tônico-clônicas primariamente generalizadas tendem a ocorrer predominantemente em vigília, em períodos próximos ao despertar.

Crises de ausência

Crises de ausência caracterizam-se por breve perda de contato com o meio, de curta duração (10 segundos, em média), por vezes associada a automatismos discretos, como piscamentos. Em crises mais prolongadas, podem ocorrer automatismos mais complexos, alterações discretas do tônus e fenômenos autonômicos.

Crises de ausência típica caracterizam-se por curta duração, início e término abruptos e ocorrem em indivíduos neurologicamente normais. Podem ocorrer nos padrões picnoléptico, observado na ausência da infância, quando se observam crises de ausência típica extremamente frequentes (até 200 crises ao dia), e no padrão espanioléptico, nas ausências da adolescência, quando as crises ocorrem a intervalos mais espaçados (no máximo algumas crises por dia). As crises de ausência típica podem ser desencadeadas pela manobra de hiperpneia.

Ausências atípicas ocorrem em indivíduos neurologicamente comprometidos, geralmente no contexto de síndromes epilépticas mais graves, e têm início e fim menos abruptos e maior duração. Pode ocorrer confusão pós-ictal.

As crises de ausência devem ser diferenciadas de crises focais com perda de consciência, especialmente das crises hipomotoras, discutidas a seguir.

Crises mioclônicas

As crises mioclônicas caracterizam-se por abalos musculares rápidos, em choque, simétricos ou assimétricos, síncronos ou assíncronos, que podem envolver tanto as extremidades quando a porção mais proximal dos membros. Mioclonias maciças podem levar à queda por perda do controle postural. São descritas como choques, tremores, e, por vezes, os pacientes não conseguem interpretálas corretamente, referindo apenas que são desajeitados e que deixam as coisas cair das mãos, ou podem ser descritas como perda do controle motor, em que "as coisas pulam das mãos". Crises mioclônicas não cursam com prejuízo da consciência, exceto quando as crises ocorrem de modo reiterado, quando pode haver comprometimento parcial da consciência.

Crises mioclônicas podem ser desencadeadas por estímulo luminoso repetido, pela privação de sono ou pelo uso de bebidas alcoólicas.

Crises mioclônicas devem ser diferenciadas de crises focais motoras e crises focais motoras negativas (mioclonias negativas).

Crises tônicas

Crises tônicas caracterizam-se por perda abrupta de consciência, contração tônica, habitualmente simétrica, dos membros, com elevação dos braços, anteflexão da musculatura do pescoço e supraversão ocular. A duração média das crises é de 20 segundos. Crises tônicas tendem a ocorrer durante o sono, quando também podem manifestar-se de modo sutil, com abertura das pálpebras e supraversão ocular. Quando ocorrem em vigília, podem levar à queda abrupta e ferimentos.

Crises tônicas ocorrem de modo praticamente exclusivo em pacientes com comprometimento neurológico e em síndromes epilépticas graves.

Crises tônicas devem ser diferenciadas das crises motoras tônico-posturais (ou crises posturais).

Crises atônicas

As crises atônicas caracterizam-se por perda abrupta do tônus axial, e caracterizam-se por queda abrupta da cabeça, da cabeça e do tronco ou de toda a musculatura axial, de curta duração, que, frequentemente levam à queda, com ferimentos.

De modo semelhante às crises tônicas, as atônicas ocorrem de modo praticamente exclusivo em pacientes com comprometimento neurológico e em síndromes epilépticas graves.

Crises focais

As crises focais podem ocorrer com ou sem perda de contato com o meio. Muitas vezes as crises focais sem perda de consciência são descritas com o termo "aura", que descreve a ocorrência de iminência de crise e, na realidade, nada mais representa que o fenômeno consciente associado à crise.

As crises focais podem manifestar-se por sintomas motores, somatossensitivos, autonômicos ou psíquicos.

As manifestações clínicas das crises focais decorrem do acometimento da região cerebral em que se origina ou para onde se propaga a atividade elétrica anormal. Com o emprego de técnicas de monitoração por vídeo-EEG, que permitem análise detalhada de crises, as manifestações clínicas das crises têm sido descritas com mais pormenores, levando ao aparecimento de novas terminologias para a descrição de crises. As manifestações mais comuns das crises focais são descritas a seguir.

Crises com sintomas motores

Crises motoras ou motoras simples caracterizamse por abalos musculares rápidos envolvendo a face ou os membros, que podem assumir a característica de marcha (acometimento seriado de grupos musculares, como mãos, braços, face e pernas). Este padrão de crises indica envolvimento da área motora primária, no giro pré-central.

Crises motoras negativas (ou mioclonias negativas)

– caracterizam-se pela perda abrupta e transitória do tônus muscular, nos grupos musculares de face, braços,
mãos e pernas, sendo consideradas o fenômeno "negativo" das crises motoras simples. São de ocorrência mais
rara que crises motoras simples e, como estas, também

decorrem do acometimento da área motora primária, no giro pré-central ou em áreas frontais adjacente à área motora primária, anteriormente a ela.

Crises posturais ou crises tônico-posturais caracterizam-se por acometimento motor bilateral, com posturas bizarras, geralmente com elevação em abdução assimétrica dos membros superiores, e versão da cabeça (postura do "espadachim"). Por vezes acometem também membros inferiores, levando à queda ao solo, e podem ocorrer com ou sem acometimento da consciência. Este tipo de crise sugere acometimento da área motora suplementar, situada na superfície inter-hemisférica, anterior ao giro pré-central.

Crises versivas caracterizam-se por versão forçada da cabeça e dos olhos para um dos lados. Este tipo de crise pode ocorrer com a consciência preservada ou comprometida. Embora este tipo de crise decorra mais frequentemente de acometimento da região frontal imediatamente anterior ao giro central (área 8 de Brodmann) contralateral à versão (crise contraversiva), pode decorrer de acometimento da região frontal ipsilateral à versão (crise ipsiversiva), ou mesmo de regiões occipitais (habitualmente crises contraversivas, porém também crises ipsiversivas) ou mesmo regiões temporais (habitualmente ipsiversivas, porém também contraversivas).

Crises automotoras caracterizam-se por automatismos oromastigatórios ou manuais, que podem ser perseverativos (o paciente continua a fazer o que estava fazendo, como comer) ou de novo (que se iniciam com a crise). Os automatismos mais frequentes são os oromastigatórios (movimentos repetitivos de boca). Ocorrem também automatismos de membros, geralmente envolvendo as extremidades, como automatismos manuais, em que o paciente faz movimentos repetitivos, sem propósito definido, como explorar o meio, mexer nas roupas, bater repetidamente. Alguns pacientes apresentam automatismos mais complexos, como fazer o sinal da cruz, por exemplo. Neste tipo de crise habitualmente ocorre perda de consciência. Por vezes ocorre preservação completa ou parcial da consciência. Este tipo de crise sugere envolvimento de estruturas do lobo temporal.

Crises hipermotoras caracterizam-se por automatismos vigorosos, que envolvem a porção proximal dos membros, com movimentos amplos dos braços ou das pernas, movimentos de pedalar, de balanceio do corpo, de propulsão do quadril ou outros movimentos complexos. Este tipo de crise sugere envolvimento de estruturas do lobo frontal, embora também seja descrita em casos de epilepsia do lobo temporal. Neste tipo de crise pode ou não ocorrer acometimento da consciência.

Crises hipomotoras ou hipocinéticas caracterizamse por parada da atividade em curso e perda de contato, geralmente de curta duração. Estas crises podem se assemelhar clinicamente a crises de ausência, porém não devem ser confundidas, uma vez que o padrão eletroencefalográfico é completamente distinto, evidenciando, nas crises hipomotoras, descargas de natureza focal.

Crises com sintomas somatossensitivos

Crises somatossensitivas caracterizam-se por sintomas somestésicos (formigamento e dormência) em face, mãos, braços ou pernas. Podem também apresentar o fenômeno de "marcha", descrito nas crises motoras. Habitualmente sugerem acometimento do córtex sensitivo primário, localizado no giro pós-central (lobo parietal).

Crises visuais caracterizam-se por alucinações visuais elementares (pontos luminosos, por exemplo) ou complexas (como formas geométricas ou cenas). Alucinações visuais elementares sugerem acometimento do córtex occipital, nas vizinhanças do córtex visual primário, contralaterais ao sintoma clínico. Alucinações visuais complexas sugerem envolvimento do córtex de associação occípito-temporal.

Crises auditivas caracterizam-se por alucinações auditivas simples ou complexas e sugerem acometimento de regiões vizinhas ao giro temporal superior.

Crises olfatórias ou gustatórias, de ocorrência relativamente incomum, decorrem de envolvimento de estruturas temporais mesiais (úncus) ou frontais-basais.

Crises com sintomas autonômicos

Crises autonômicas caracterizam-se por sensação visceral ascendente, mais comumente epigástrica, ou sensação de opressão no peito ou garganta (sufocamento). Podem ocorrer outras sensações ascendentes, por vezes somáticas bilaterais (subindo por todo o corpo), por vezes unilaterais (podendo ser confundidas com crises originadas no córtex sensitivo), geralmente acompanhadas de sintomas autonômicos, como piloereção. Nestas crises, também podem ocorrer outros fenômenos autonômicos como taquicardia, palidez e sudorese. Este padrão de crises sugere acometimento de estruturas límbicas e paralímbicas, especialmente estruturas temporais mesiais, como amígdala, hipocampo e giro para-hipocampal.

Crises com manifestações psíquicas (experienciais, dismnésicas e afetivas), que podem ou não ser acompanhadas dos sintomas autonômicos descritos, e caracterizam-se por sintomas de desrealização, despersonalização, sensação de medo, pânico ou, mais raramente, bem-estar, sentimento de catástrofe iminente ou sensações dismnésicas – de estranheza (jamais-vu ou jamais-vécu) ou de familiaridade (déjà-vu ou déjà-vécu). Este padrão de crises sugere acometimento de estruturas límbicas e para-límbicas, especialmente estruturas temporais mesiais, como amígdala, hipocampo e giro para-hipocampal.

Espasmos epilépticos (ou espasmos infantis)

É um tipo de crise que ocorre de modo idade-dependente, iniciando-se, habitualmente, na faixa etária dos 3 aos 12 meses de vida. Após este período pode evoluir para outro tipo de crise (geralmente tônica ou atônica) ou crises focais. Caracteriza-se por abalos musculares abruptos, com contração por alguns segundos, da musculatura flexora ou extensora, de duração maior que uma mioclonia e menor que uma crise tônica. Tende a ocorrer em salvas (clusters), com espasmos repetidos a intervalos regulares, de intensidade crescente, por períodos de, em média, cinco minutos, após o que os espasmos diminuem em intensidade, aumentam os intervalos, que finalmente cessam.
Pode manifestar-se também como episódios repetidos de
queda abrupta da cabeça, mais evidentes se a criança se
encontra sentada, lembrando crises atônicas. Por vezes
associam-se a fenômenos de contração dos membros com
perda de tônus em outros segmentos musculares, como
do pescoço. As salvas de espasmos tendem a ocorrer nos
períodos logo após o despertar. Durante a salva de espasmos, a criança mostra-se irritada e chorosa e, por vezes os
espasmos são atribuídos a cólicas de lactente ou mal-estar inespecífico.

A denominação espasmos infantis, tradução errônea da expressão inglesa *infantile spasms* (espasmos do lactente), tem sido abandonada, pois esta manifestação, embora iniciada neste período, pode persistir em alguns casos além desta faixa etária. A nomenclatura atual sugere que seja substituída pela expressão espasmos epilépticos.

Crises gelásticas e dacrísticas

Crises gelásticas caracterizam-se por crises de riso espontâneo, com característica de risada ou mesmo gargalhada, que ocorre de modo natural, frequentemente contagiante. Em alguns casos, é descrita manifestação menos intensa, como vontade de rir. Crises dacrísticas são crises de choro.

Crises gelásticas e dacrísticas são extremamente raras e quando ocorrem sugerem o diagnóstico de hamartoma de hipotálamo.

Crises gelásticas não devem ser confundidas com crises em que ocorre contração forçada de um dos lados da boca, lembrando um riso forçado, porém artificial. Este tipo de crise é classificado como crise focal motora.

Crises dacrísticas não devem ser confundidas com choro voluntário, que habitualmente ocorre no contexto de crises não epilépticas de origem psicogênica.

Crises relacionadas a situações especiais

Crises febris

Crises febris ocorrem em uma faixa etária específica – entre 3 meses e 5 anos de idade, com pico de incidência antes dos 2 anos, em vigência de febre, na ausência de infecção do sistema nervoso central (SNC) (meningite ou encefalite). A crise febril pode ocorrer imediatamente antes da elevação da temperatura ou no contexto de doença infecciosa aguda, sem febre (crise febril "afebril"). A ocorrência de crises febris é fortemente influenciada por fatores genéticos.

Crises febris podem manifestar-se com abalos motores generalizados ou, principalmente em crianças com menos de 1 ano de idade, sem abalos motores, nas quais a criança permanece arresponsiva, hipotônica e com olhar fixo.

As crises febris podem manifestar-se como crises febris simples, com abalos generalizados de duração menor que 15 minutos ou como crises febris complicadas, que apresentem algumas das seguintes características: duração maior que 15 minutos, crises reentrantes ou crises com sinais focais (abalos ou enrijecimento muscular unilateral, paresia unilateral pós-ictal). Crises febris complicadas associam-se a maior risco de desenvolvimento de epilepsia.

Na avaliação inicial de uma criança que apresente crise febril, é importante excluir infecção do SNC e precipitantes agudos, como traumatismo craniano e intoxicação medicamentosa.

Crises febris acometem crianças sem antecedentes neurológicos, com antecedentes familiares de crises febris. Neste contexto, crises febris simples não implicam em lesão neurológica ou desenvolvimento futuro de epilepsia, porém há maior risco de recorrência de outros episódios de crise febril.

Crises associadas à febre que ocorrem em crianças com antecedentes neurológicos significativos (atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, doença neurológica prévia) não devem ser classificadas como crises febris, mas como crises associadas à febre. Esses pacientes devem ser investigados, pois existe maior risco de desenvolvimento posterior de epilepsia.

Tratamento crônico, com drogas antiepilépticas não está indicado na maioria dos casos de crise febril. Devem ser instituídas medidas preventivas, como controle rigoroso da febre e administração precoce de antitérmicos. No caso de crises febris prolongadas, pode ser administrado diazepam por via retal. Em casos selecionados, podem estar indicadas antiepilépticas para evitar a recorrência.

Crises reflexas

Crises reflexas são desencadeadas por estímulos específicos. Crises reflexas podem ocorrer exclusivamente no contexto do desencadeante, porém na maioria dos casos, as crises podem ocorrer tanto espontaneamente quanto com desencadeantes específicos. Crises reflexas podem ser desencadeadas por estímulos simples (como estímulos visuais – estimulação luminosa intermitente, táteis, auditivas etc.) ou complexos (alimentação, padrões visuais complexos, leitura, atividades mentais complexas, como tarefas vísuo-espaciais)

Tanto crises primariamente generalizadas quanto crises focais podem ocorrer de modo reflexo. Crises primariamente generalizadas, como mioclonias ou crises tônico-clônicas primariamente generalizadas podem ser desencadeadas por fotoestimulação intermitente e por tarefas vísuo-espaciais complexas como armar quebra-cabeças. A epilepsia da leitura é uma forma de epilepsia com crises generalizadas, com abalos mioclônicos de mandíbula desencadeados pela leitura (silenciosa ou em voz alta, dependendo do caso).

Nas crises focais, é comum que a ativação do córtex epileptogênico por estímulo específico possa desencadear crises, como estimulação visual nas epilepsia focais no córtex occipital, ou estimulação tátil nas epilepsias do lobo parietal. Para um determinado paciente, o estímulo pode ser bastante específico, como imersão do corpo em água de determinada temperatura ou crises desencadeadas por determinados padrões visuais.

Particularidades semiológicas das crises epilépticas em crianças com menos de 4 anos de idade

A semiologia de crises epilépticas na infância, especialmente em lactentes e em crianças de até 4 anos de idade, guarda diferenças das crises de crianças maiores, adolescentes e adultos. A semiologia das crises nesta faixa etária tem características próprias. Enquanto não se dispuser de melhores esquemas de classificação de crises para esta faixa etária, a descrição semiológica e a correlação eletrográfica empregando as definições para adultos devem ser empregadas com cautela.

Crises neonatais (que ocorrem no primeiro mês de vida) são eventos comuns, de manifestação clínica sutil, o que pode dificultar o diagnóstico nestes casos. Manifestam-se habitualmente por movimentos ou abalos repetitivos ou enrijecimento muscular de membros, face ou tronco, movimentos de pedalar, movimentos ou abalos oculares e movimentos mastigatórios ou de sucção repetidos. Crises TCG são raras nesta faixa etária.

Em lactentes, as crises podem manifestar-se como espasmos epilépticos, abalos motores (clônicos) lateralizados, enrijecimento muscular tônico ou diminuição de contato, com hipotonia. Nesta faixa etária, a classificação em epilepsia focal ou generalizada apenas pela observação clínica é extremamente difícil e sujeita a erros.

A partir, aproximadamente, dos 4 anos de idade, as características clínicas das crises epilépticas adquirem padrões semelhantes àquelas de adultos.

Eletroencefalograma

O EEG consiste no registro da atividade elétrica cerebral com eletrodos colocados no couro cabeludo, em posições determinadas por convenções internacionais, denominadas por uma letra, que indica a localização (FP = frontopolar, F = frontal, C = central, P = parietal, O = occipital e T = temporal) e um número aposto que indica o lado (números ímpares indicam esquerda e números pares, direita), eletrodos colocados sobre a linha média recebem como aposto a letra "z" (Figura 1).

Em indivíduos normais, os ritmos de base modificam--se de acordo com o estado de vigília e sono, com padrões maturativos bem definidos desde os estágios de pré-termo até a idade adulta. Durante a vigília, em repouso, observa--se, em adultos normais, atividade de base constituída por ritmos rápidos (frequência na faixa alfa, acima de 14 Hz), de baixa amplitude, nas regiões cerebrais anteriores e, nas regiões posteriores, presença do ritmo dominante posterior, na faixa alfa (frequência entre 8,5 e 13 Hz), que desaparecem com a abertura ocular. Nos estágios superficiais de sono (estágio 1), aparece maior contingente de ondas lentas, na faixa teta (frequências entre 4 e 8 Hz), com fragmentação do ritmo dominante posterior. No estágio 2 do sono, aparecem os fusos de sono e os complexos K. Nos estágios 3 e 4 (sono de ondas lentas), predominam ondas lentas nas faixas delta (até 3,5 Hz) e teta (4 a 8 Hz).

O EEG é extremamente útil na avaliação de pacientes epilépticos, pelo reconhecimento, mesmo em perío-

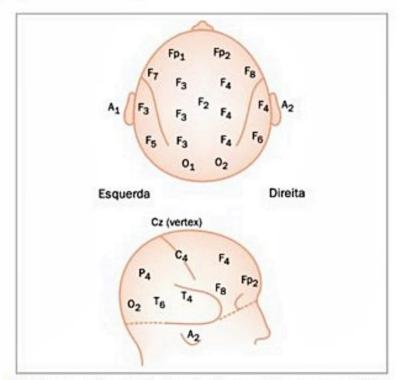


Figura 1. Colocação de eletrodos de superfície no couro cabeludo para registro do EEG.

dos sem manifestação clínica, de descargas epileptiformes que podem indicar a ocorrência de determinados tipos de crise epiléptica. A correlação dos achados clínicos e eletroencefalográficos é fundamental para o diagnóstico do tipo de crise epiléptica e epilepsia.

O exame de EEG deve ser obtido em períodos de vigília, sono e despertar, com métodos de estimulação, como as manobras de hiperpneia por 3 a 5 minutos e fotoestimulação intermitente, com baixas e altas frequências (1 a 22 Hz). Embora o EEG possa não demonstrar anormalidades epileptiformes em um primeiro exame, a repetição, com metodologia adequada, aumenta a positividade em até 90% no terceiro exame. A partir do terceiro exame negativo, não há aumento significativo na positividade.

Em indivíduos com epilepsia, pode aparecer, mesmo em períodos em que o indivíduo esteja assintomático, atividade epileptiforme, que se destaca da atividade de base. A atividade epileptiforme pode ser constituída por ondas agudas (ondas lentas com morfologia aguda, de duração maior que 70 ms), complexos onda aguda-onda lenta, espículas isoladas ou agrupadas (atividade paroxística de curta duração, menor que 70 ms) e complexo espícula onda ou de multiespícula onda ritmado.

Nas epilepsias associadas a crises focais, podem ser observadas ondas agudas, complexos onda aguda-onda lenta ou, menos frequentemente, espículas, multiespículas ou complexos espícula-onda localizadas em uma região cerebral (Figura 2).

Nas epilepsias associadas a crises primariamente generalizadas podem ser observados complexos de espícula-onda ou de multiespícula-onda ritmados, de projeção generalizada (Figuras 3 e 4).

A ausência de anormalidades epileptiformes no período interictal não exclui a possibilidade de epilepsia.

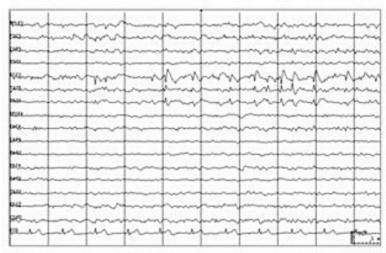


Figura 2. EEG – atividade epileptiforme focal: ondas agudas na região temporal esquerda.



Figura 3. EEG – atividade epileptiforme generalizada – complexos espícula-onda ritmados a cerca de 3 Hz.

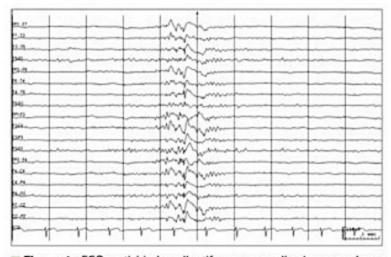


Figura 4. EEG – atividade epileptiforme generalizada – complexos irregulares de poliespícula onda.

Durante as crises pode-se observar, em crises focais, atividade ritmada, de frequência lenta ou rápida, de projeção localizada em uma região cerebral.

Nas crises primariamente generalizadas, observam--se surtos ritmados, de duração mais prolongada, de complexos espícula-onda ou multiespícula-onda, de projeção generalizada. Alguns padrões eletrográficos podem estar associados a determinados tipos de crise.

Nas crises de ausência típica caracteristicamente ocorrem descargas de complexos espícula-onda ritmados a 3 Hz, concomitantes à manifestação clínica (Figura 5). Nas ausências atípicas, o padrão eletroencefalográfico é de complexos espícula-onda, mais lentos (de 1,5 a 2,5 Hz). Nas crises mioclônicas, frequentemente se observam complexos de poliespícula-onda, de frequência maior que 3 Hz, que podem ser desencadeadas por fotoestimulação intermitente. Nas crises tônicas, observa-se atividade rápida, de projeção generalizada, nas frequências de 14 a 20 Hz (Figura 6). Nas crises tônico-clônicas primariamente generalizadas, o EEG mostra, na fase tônica, atividade rítmica generalizada de frequência maior que 10 Hz, bilateral, síncrona e simétrica, evoluindo com padrão de poliespículas generalizadas seguida, na fase clônica, de complexos poliespícula-onda lenta, seguida de intensa depressão da atividade elétrica cerebral no período pós- ictal, seguida de lenta recuperação dos ritmos de base. Nas crises atônicas, pode ser observado padrão de complexos espícula-onda generalizada ou atenuação difusa da atividade elétrica cerebral.

Nos espasmos epilépticos, observa-se, concomitantemente aos espasmos clínicos, um padrão denominado eletrodecremental, constituído por onda lenta de grande amplitude, seguida de intensa depressão da generalizada atividade elétrica cerebral (dessincronização difusa) por vezes com atividade rápida (maior que 14 Hz superposta).

Etiologia da epilepsia

Após correlação clínico-eletrográfica pode-se classificar a epilepsia como focal ou generalizada.

Nas epilepsias focais, ocorrem crises focais, com ou sem movimentos convulsivos bilaterais (anteriormente referido como generalização secundária). Nas epilepsias generalizadas, ocorrem exclusivamente crises generalizadas, de um ou mais tipos, dependendo do tipo de epilepsia.

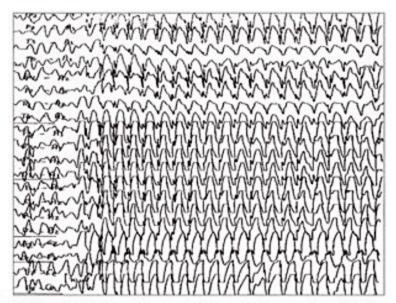


Figura 5. EEG – registro de crise de ausência – complexos ritmados de espícula onda a 3 Hz.



Figura 6. EEG – registro de crise de tônica – paroxismo de ritmo rápido a cerca de 14 Hz, de projeção generalizada.

As epilepsias com crises focais ou generalizadas podem ser classificadas segundo a etiologia em:

- Epilepsias de causa estrutural-metabólica.
- Epilepsias genéticas (ou provavelmente genéticas), anteriormente conhecidas como idiopáticas.
 - Epilepsia de causa desconhecida.

Nas epilepsias de causa estrutural-metabólica, identifica-se no exame de neuroimagem lesão estrutural, que determina a ocorrência de epilepsia ou existência de condição metabólica em que ocorre inequívoca associação com epilepsia.

As epilepsias genéticas constituem um grupo de epilepsias em que não existe lesão estrutural e que a epilepsia ocorre como resultado de um defeito genético conhecido ou presumido e que as crises epilépticas representem a manifestação fundamental deste defeito. Observam-se anormalidades de sistemas que regulam a excitabilidade neuronal ou de circuitos neurais, de natureza genética elucidada ou presumida. Nas epilepsias genéticas observa-se ocorrência de tipos determinados de crises, que se manifestam de forma idade-dependente, habitualmente com boa resposta terapêutica à medicação, e bom prognóstico no longo prazo, especialmente em algumas epilepsias da infância, em que frequentemente se observa o desaparecimento de crises após a adolescência. As epilepsias genéticas eram conhecidas como epilepsias idiopáticas, porém este termo foi abandonado.

Recentemente têm sido identificados, em raras famílias acometidas por estas epilepsias genéticas, casos de herança genética monogênica, em que são codificadas proteínas mutantes associadas a canais iônicos de neurônios (cálcio, potássio e sódio) e a proteínas estruturais de receptores GABAéricos e de outros neurotransmissores, além de proteínas de função ainda desconhecida, reforçando a hipótese de anormalidades estruturais em nível celular, de etiologia genética, na gênese da epilepsia, nestes casos. Na maioria dos casos de epilepsia genética, contudo, ainda não está definido precisamente o mecanismo genético subjacente às crises.

Epilepsias focais	De causa genética (ou possivelmente genéticas)	Epilepsia focal benigna da infância com descargas centrotemporais
		Epilepsia da infância com paroxismos occipitais (início precoce e tardio)
	De causa estrutural-metabólica	Epilepsia temporal associada à esclerose de hipocampo
		Epilepsia focal associada a distúrbios do desenvolvimento cortical (displasia cortical focal, hemimegalencefalia, heterotopias nodulares periventriculares, polimicrogiria, esquizencefalia, esclerose tuberosa)
		Epilepsia associada a tumores de baixo grau de malignidade (ganglioglioma, gangliocitoma, tumores neuroepiteliais disembrioplásticos primitivos [DNET], astrocitomas de baixo grau, oligodendrogliomas etc.)
		Epilepsia associada a lesões sequelares (vasculares, infecciosas)
		Epilepsia associada a lesões degenerativas (Alzheimer etc.)
		Epilepsia associada a malformações vasculares (angiomas cavernosos, malformações arteriovenosas)
		Epilepsia pós-traumatismo cranioencefálico
		Encefalite de Rasmussen
		Síndrome de Sturge-Weber (angiomatose encéfalo-trigeminal)
	De causa desconhecida	Por localização (temporal, frontal, occipital, parietal)
Epilepsias generalizadas	Genéticas (ou provavelmente genéticas)	Epilepsia mioclônica benigna da infância
		Epilepsia auséncia da infância
		Epilepsia com crises generalizadas de início da adolescência (epilepsia mioclônica juvenil, epilepsia ausência da juventude, epilepsia com crises tônico-clônicas generalizadas do despertar)
		Epilepsia generalizada com crises febris plus (GEFS+)
	De causa estrutural-metabólica	Distúrbios do desenvolvimento cortical (complexo paquigiria-lissencefalia- heterotopia subcortical em banda)

Nas epilepsias de causa desconhecida, os exames de neuroimagem não revelam a etiologia da epilepsia e tampouco podem ser classificadas como de origem genética (ou possivelmente genética).

As epilepsias focais, na quase totalidade se constituem de epilepsias de etiologia estrutural-metabólica ou de causa desconhecida, com exceção das epilepsias focais benignas da infância, de provável etiologia genética.

As epilepsias generalizadas são constituídas em grande parte por epilepsias genéticas ou provavelmente genéticas, e representam cerca de 10% de todos os casos de epilepsia.

Epilepsias genéticas ou provavelmente genéticas

Generalizadas

Epilepsia ausência da infância

Esta epilepsia tem início entre os 4 e 8 anos de idade e acomete crianças sem antecedentes neurológicos, com desenvolvimento neuropsicomotor normal. História familiar de epilepsia (geralmente epilepsia generalizada) está presente em cerca de metade dos casos. O tipo predominante de crise são as ausências típicas, com padrão picnoléptico. Devido à manifestação sutil, as crises podem ser erroneamente interpretadas como desatenção.

As crises de ausência típica são facilmente desencadeadas pela manobra de hiperpneia, e apresentam, ao EEG, padrão característico de complexos ritmados de espícula-onda regulares a 3 Hz. As crises são controladas na maioria dos casos com drogas antiepilépticas, como valproato de sódio, etossuximida ou lamotrigina, com correspondente melhora no padrão eletroencefalográfico. Crises de ausência podem ser agravadas ou desencadeadas por carbamazepina e oxcarbazepina. Na maior parte dos casos, as crises desaparecem na adolescência e o tratamento com drogas epilépticas pode ser suspenso.

Epilepsia generalizadas de início na adolescência com fenótipos variáveis: epilepsia mioclônica juvenil, epilepsia ausência da juventude e epilepsia com crises TCG do despertar

A epilepsia mioclônica juvenil é uma síndrome epiléptica relativamente comum, que representa cerca de 5 a 10% das síndromes epilépticas. Manifesta-se tipicamente na adolescência, entre os 13 e 18 anos, porém já foi descrito o início entre os 8 e 26 anos e, ocasionalmente, após esta faixa etária. História familiar de epilepsia (geralmente epilepsia generalizada) está presente em cerca de um terço dos casos.

O tipo principal de crise são as mioclonias, que ocorrem predominantemente no período matinal, próximos ao despertar. Os pacientes queixam-se de incoordenação ou tremores no período matinal, por tempos que podem ser prolongados. Durante estes períodos podem derrubar objetos (como a xícara de café ou o sabonete no banho). As crises podem ser desencadeadas por privação de sono, estimulação luminosa repetitiva ou uso de álcool.

Podem ocorrer crises TCG e crises de ausência típica, com padrão espanioléptico. Cerca de um terço dos pacientes demonstram fotossensibilidade, que pode ser confirmada por fotoestimulação intermitente durante o EEG.

A maioria dos pacientes consegue controle completo de crises com o uso de drogas antiepilépticas, como o valproato de sódio, levetiracetam, topiramato ou lamotrigina, porém a retirada de drogas antiepilépticas, mesmo após longos períodos de controle adequado de crises leva à recidiva em cerca de 85% dos pacientes.

Embora a epilepsia mioclônica juvenil seja uma síndrome epiléptica frequente, até 80% dos pacientes não recebem o diagnóstico correto e são tratados com drogas inadequadas, como carbamazepina, oxcarbazepina e fenitoína, que podem agravar as crises epilépticas nestes casos. Os principais motivos de erro diagnóstico são o desconhecimento da síndrome e das manifestações clínicas características, o fato de pacientes não relatarem espontaneamente a ocorrência de mioclonias, e o fato destas serem erroneamente interpretadas como crises focais motoras, bloqueio de fala (nas mioclonias orofaríngeas), soluços (mioclonias de diafragma) ou períodos confusionais matinais (decorrentes de mioclonias frequentes), por vezes referidos como turvação visual, que eventualmente culminam com crise tônico-clônica generalizada e são interpretadas como crises parciais complexas evoluindo para crise tônico-clônica generalizada.

O EEG pode mostrar anormalidades epileptiformes focais em até 30% dos casos, o que leva o clínico ao erro diagnóstico e terapêutico. A epilepsia mioclônica juvenil pode apresentar-se como epilepsia de dificil controle, refratária a diversas medicações se não diagnosticada corretamente e tratada com drogas inadequadas. Deve-se considerar o diagnóstico em indivíduos neurologicamente normais, que apresentem crises TCG de início na adolescência, principalmente se desencadeadas por privação de sono.

Outras síndromes epilépticas relacionadas à epilepsia mioclônica juvenil são a epilepsia ausência da juventude e epilepsia com crises TCG do despertar. Estas síndromes compartilham características clínicas e eletrográficas com a epilepsia mioclônica juvenil. Na epilepsia ausência da juventude, ocorrem crises de ausência típica, de padrão espanioléptico, que podem ser provocadas pela hiperpneia, e podem ocorrer crises TCG, com as mesmas características daquelas vistas na epilepsia mioclônica juvenil. Na epilepsia com crises TCG do despertar, estas ocorrem próximas ao despertar e podem ser desencadeadas por privação de sono. Também é descrita a ocorrência randômica de crises TCG durante o ciclo vigília-sono.

Devido à superposição de diversos fatores: genético, tipo de crises e fatores desencadeantes, faixa etária de apresentação e padrões eletroencefalográficos e, na ausência de um marcador biológico que as distinga, foi sugerido que estas síndromes epilépticas fossem agrupadas como epilepsias generalizadas idiopáticas de início na adolescência com fenótipos variáveis.

Epilepsia generalizada com crises febris plus (GEFS+)

Recentemente foram descritas famílias, com padrão de herança autossômica dominante, em que membros apresentavam diferentes fenótipos de epilepsia generalizada idiopática (incluindo, de modo variável, para cada paciente, crises de ausência, crises mioclônicas e crises TCG ou associação destes tipos de crise), além de crises febris, incluindo-se casos em que crises febris persistiam após a idade habitual da resolução espontânea (6 anos), que foram denominadas crises febris plus. Crises febris e febris plus podiam acometer tanto pacientes com epilepsia quanto representar o único tipo de crise em questão. Em alguns heredogramas foram identificados pacientes com uma forma mais grave de epilepsia – a epilepsia mioclônica grave da infância (síndrome de Dravet).

Nestas famílias, foram identificadas mutações em genes que codificam proteínas integrantes de subunidades de canais de sódio (genes SCN1A, SCN1B e SCN2A) e, em outras famílias, mutações em um gene que codifica uma proteína componente da subunidade do receptor GABA-A (gene GABRG2), indicando que estas síndromes epilépticas decorriam de anormalidades em canais iônicos e em receptores de neurotransmissores.

Diversas publicações têm identificado mutações genéticas (relacionadas a receptores GABAérgicos, canais de cálcio e cloreto), loci de suscetibilidade e polimorfismos de nucleotídeos únicos em algumas formas familiares de epilepsias generalizadas idiopáticas, porém estas anormalidades foram identificadas apenas em uma minoria dos casos de epilepsia generalizada de provável etiologia genética.

Focais

Epilepsia benigna da infância com descargas centrotemporais (epilepsia rolândica)

A epilepsia benigna da infância com descargas centrotemporais, também conhecida como epilepsia rolândica, é a forma mais comum de epilepsia da infância, correspondendo a cerca de um quinto das epilepsias nesta faixa etária. Manifesta-se em crianças sem antecedentes neurológicos, com desenvolvimento neuropsicomotor normal, na maioria dos casos entre os 5 e 10 anos de idade, com predomínio em meninos (relação 1,5:1).

As crises ocorrem tipicamente à noite, despertando a criança, que procura os pais, incapaz de articular as palavras e apontando para a boca, onde são observados abalos hemifaciais, frequentemente acompanhados de sialorreia. A duração da crise é geralmente curta, em torno de 2 minutos. Envolvimento do braço e perna ipsilaterais pode ocorrer ocasionalmente. Crises generalizadas secundárias são raras. A frequência de crises é variável, porém é baixa na maior parte dos casos.

O EEG mostra descargas focais de ondas agudas na região centro-temporoparietal, geralmente bilaterais, implicando a porção inferior do giro pré-central na gênese das crises. A frequência de descargas ao EEG aumenta em sonolência e sono. Existe forte predisposição genética, tendo sido aventada a hipótese de herança autossômica dominante, com penetrância variável.

O tratamento com drogas antiepilépticas nem sempre é necessário e é reservada a crianças com crises frequentes ou com crises que ocorrem em vigília. A evolução natural é de completa resolução na adolescência.

Epilepsias focais de causa estrutural-metabólica

As epilepsias focais estruturais-metabólicas caracterizam-se por crises focais, com ou sem generalização secundária, em que há evidência de lesão estrutural, demonstrável por exame de neuroimagem.

Serão discutidas as principais etiologias das epilepsias focais sintomáticas.

Epilepsia mesial temporal associada à esclerose de hipocampo

A epilepsia do lobo temporal associada à esclerose de hipocampo é a forma mais comum de epilepsia focal de difícil controle medicamentoso em adultos. O quadro clínico caracteriza-se por crises focais autonômicas ou psíquicas, sem perda de consciência, mais frequentemente manifestadas por sensação visceral, epigástrica ou torácica ascendente, que pode associar-se a outros sintomas autonômicos, sensações psíquicas de desrealização ou despersonalização, medo ou fenômenos dismnésicos, seguidos de perda de contato com o meio, com reação de parada, olhar vago e fixo, e automatismos oromastigatórios e manuais. A ocorrência de crises secundariamente generalizadas é rara. As crises iniciam-se na infância tardia e na adolescência, porém, ocasionalmente, alguns pacientes manifestam a epilepsia na idade adulta.

Em muitos casos, é reconhecido o papel de um evento precipitante inicial, como crise febril complicada, antes dos 4 anos de idade. Outros danos cerebrais precoces como meningite, meningoencefalite ou traumatismo craniano grave podem agir como evento precipitante inicial. Embora se identifiquem eventos precipitantes iniciais, ainda não está esclarecido se seriam determinantes do aparecimento da esclerose de hipocampo (relação de causa-efeito). Após o evento inicial, o paciente permanece anos sem crises (período silencioso).

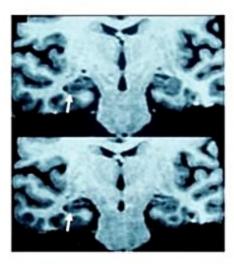
Existem casos de epilepsia temporal familiar associada à esclerose de hipocampo, sugerindo, em ao menos alguns casos, caráter genético, ainda não completamente elucidado.

O traçado eletroencefalográfico mostra descargas de ondas agudas de localização na região temporal anterior. Nas crises sem perda de consciência, geralmente não são observadas anormalidades ao EEG. Nas crises com perda de consciência, o padrão mais característico é a de atividade ritmada, na frequência teta (4 a 8 Hz), de maior

amplitude nos eletrodos temporais anteriores e inferiores. Pode-se observar envolvimento dos eletrodos temporais contralaterais.

O diagnóstico é confirmado por RM de crânio, com cortes perpendiculares ao eixo maior do hipocampo. Nas sequências pesadas em T1 e IR, observa-se perda volumétrica do hipocampo que pode envolver diferentes regiões do hipocampo, mais frequentemente a cabeça e o corpo do hipocampo. O hipocampo apresenta-se afilado, com perda das digitações habituais. Nas sequências pesadas em T2 e FLAIR, pode-se observar aumento de sinal e perda da arquitetura interna do hipocampo. Em casos duvidosos, pode-se proceder à volumetria de hipocampo, extremamente trabalhosa, que permite melhor detecção de redução volumétrica das estruturas temporais mesiais. Em alguns casos, podem também ser observadas alterações volumétrica e de sinal na amígdala e giro para-hipocampal ou redução de volume de todo o lobo temporal ipsilateral à esclerose (Figuras 7 e 8).

Em alguns casos de esclerose de hipocampo, podem ser encontradas mais de uma lesão potencialmente responsável pelas crises epilépticas (patologia dupla). O cenário mais comumente encontrado é a esclerose de hipocampo associada a lesões como distúrbios do desenvolvimento cortical, tumores de baixo grau de malignidade ou lesões glióticas ou císticas adquiridas por possível lesão pré ou perinatal. A lesão associada pode localizar-se no lobo tem-



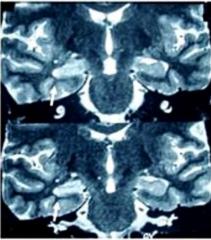


Figura 7. RM de crânio – imagens pesadas em T1 e T2 – atrofia e hipersinal na formação hipocampal direita (setas).

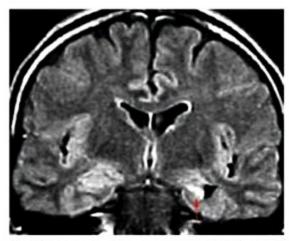


Figura 8. RM de crânio - imagens pesadas FLAIR - atrofia e hipersinal na formação hipocampal esquerda (seta).

poral ou em estruturas extratemporais, no hemisfério ipsi ou contralateral à esclerose de hipocampo.

O substrato anatomopatológico consiste em perda neuronal em setores específicos do hipocampo – CA1, CA3 e hilo do giro denteado, com preservação relativa dos neurônios de CA2. Pode ocorrer perda neuronal na amígdala, úncus e giro para-hipocampal (Figura 9).

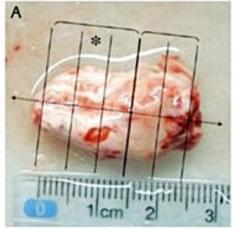
A epilepsia associada à esclerose de hipocampo apresenta altos índices de refratariedade ao tratamento clínico: 30 a 85% (dependendo da série estudada) dos pacientes continuam a apresentar crises focais a despeito de tratamento adequado com drogas antiepilépticas. Muitos pacientes apresentam dificuldade de memória recente. Comorbidade psiquiátrica, especialmente transtornos ansiosos e depressivos são comuns nesta população. A epilepsia associada à esclerose de hipocampo é passível de tratamento cirúrgico. Cerca de 80 a 90% dos pacientes mantém-se livre de crises após tratamento cirúrgico, embora nem seja possível a retirada completa das drogas antiepilépticas.

Epilepsia focal associada a distúrbios do desenvolvimento cortical (displasia cortical focal, hemimegalencefalia, heterotopias nodulares periventriculares, polimicrogiria, esquizencefalia, esclerose tuberosa)

Distúrbios do desenvolvimento cortical englobam anormalidades ocorridas no período de desenvolvimento embrionário do córtex cerebral entre as 8ª e 20ª semanas gestacionais.

O desenvolvimento cortical inclui os períodos de proliferação neuronal, durante o qual observa-se proliferação de células neuronais primitivas na região periventricular (8ª à 12ª semanas), de migração radial para a superfície do cérebro (12ª à 16ª semanas) e de organização cortical (16ª à 20ª semanas), em que se organiza o arranjo cortical em seis camadas. Perturbações nas diversas etapas destes processos, alguns de etiologia genética, outras de etiologia ainda não esclarecida, originam malformações frequentemente associadas à epilepsia.

Perturbações no período de proliferação neuronal originam as displasias corticais focais e a hemimegalencefalia.







■ Figura 9. (A) Tecido cirúrgico evidenciando hipocampo (corpo e cabeça). (B) Secção transversal do tecido cirúrgico evidenciando estrutura interna do hipocampo. (C) Exame histopatológico – esclerose de hipocampo – rarefação de neurônios em CA1, CA3 e CA4. Cortesia Prof. Alexandre Valotta-Silva.

As displasias corticais focais caracterizam-se por espessamento cortical localizado, que pode ser visto pela RM, que pode associar-se ao aumento de sinal na substância branca adjacente. Frequentemente associam-se à epilepsia de difícil controle medicamentoso de início precoce (nos primeiros anos de vida). Histologicamente caracteriza-se por perda da laminação cortical, e presença de neurônios imaturos, dismórficos ou gigantes e, por vezes, células em balão. Pode ser tratada com ressecção cortical focal (Figuras 10, 11 e 12).

A hemimegalencefalia caracteriza-se por malformação hemisférica extensa, histologicamente caracterizada por perda da laminação e da orientação neuronal cortical, presença de neurônios imaturos, dismórficos ou gigantes, células em balão, e pode associar-se a heterotopias neuronais e alterações dos giros corticais. Frequentemente causa epilepsia de difícil controle de início precoce, associada à disfunção hemisférica e à hemiparesia contralateral. A RM mostra hemisfério malformado, maior ou menor que o

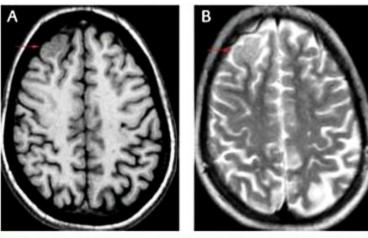


Figura 10. RM de crânio – imagens pesadas em T1 e T2 – displasia cortical focal na região frontal.

Cortesia da Dra. Rosa Valério.



Figura 11. RM de crânio – imagem pesada FLAIR – displasia cortical focal na região temporal.

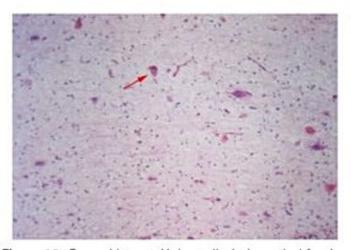
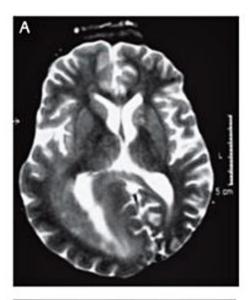


Figura 12. Exame histopatológico - displasia cortical focal com células em balão.

Cortesia do Prof. Sergio Rosemberg.

contralateral, e pode associar-se ao aumento ou à diminuição do ventrículo lateral. É passível de tratamento cirúrgico (hemisferectomia funcional) (Figura 13).

Perturbações no período de migração neuronal originam as heterotopias nodulares periventriculares e o complexo paquigiria-lissencefalia-heterotopia cortical em banda.



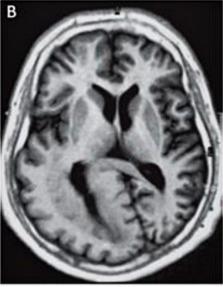


Figura 13. RM de crânio – imagens pesadas em T1 e T2 – hemimegalencefalia.

Cortesia da Dra. Rosa Valério.

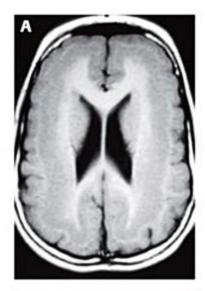
As heterotopias nodulares periventriculares caracterizam-se por nódulos de substância cinzenta em localização anormal (geralmente periventricular) e podem ser focais ou difusas, uni- ou bilaterais. Em alguns casos, é reconhecida a origem genética. O quadro clínico é de epilepsia focal, que pode ser menos grave que a epilepsia associada a displasias corticais focais (Figura 14).

O complexo paquigiria-lissencefalia-heterotopia cortical em banda associa-se a graus variáveis de deficiência mental e à epilepsia generalizada, de manifestação precoce, com espasmos epilépticos, crises tônicas, atônicas e ausências atípicas. Estas condições podem ter herança genética autossômica dominante (gene LIS) ou ligada ao X (gene DCX). No complexo paquigiria-lissencefalia-heterotopia cortical em banda, observa-se malformação cortical difusa, com espessamento e simplificação dos giros, mais localizado e menos intenso na paquigiria e mais intenso e difuso na lissencefalia. Na heterotopia laminar em banda, também conhecida como duplo-córtex, observa--se substância cinzenta heterotópica subcortical, formando um segundo córtex. Este tipo de malformação associa-se tanto a epilepsias focais quanto a epilepsias generalizadas sintomáticas (Figura 15).

Perturbações no período de organização cortical originam as polimicrogirias e a esquizencefalia. Nas polimicrogirias, observa-se córtex formado por múltiplos pequenos giros, frequentemente de acometimento bilateral. Quando este córtex polimicrogírico se comunica com o sistema ventricular caracteriza-se a esquizencefalia. As po-



Figura 14. RM de crânio – imagem pesada em T1 – heterotopias nodulares periventriculares bilaterais.
Cortesia da Dra. Rosa Valério.



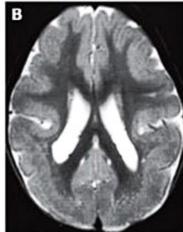


Figura 15. RM de crânio. (A) Imagens pesadas em T1 – heterotopia subcortical em banda (duplo córtex). (B) Imagens pesadas em T2 – lissencefalia.

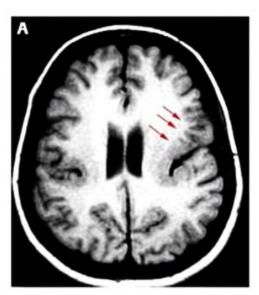
Cortesia da Dra. Rosa Valério.

limicrogirias e a esquizencefalia associam-se, habitualmente, à epilepsia de menor gravidade que as outras formas de distúrbios do desenvolvimento cortical (Figura 16).

Epilepsia associada a tumores

Tumores cerebrais como os astrocitomas (de baixo e alto graus de malignidade) podem associar-se a crises epilépticas e à epilepsia. Em uma população de pacientes epilépticos crônicos, é mais frequente a ocorrência de tumores de linhagem neuronal ou mista (neuronal-glial), de baixíssimo grau de malignidade e crescimento extremamente lento. Os tipos histológicos mais comuns são os gangliocitomas, os gangliogliomas e os DNET, os astrocitomas (grau I, especialmente astrocitomas pilocíticos e astrocitomas grau II) e os oligodendrogliomas. Estes tumores apresentam-se como epilepsia focal de graus variáveis de controle medicamentoso, não apresentando, na maioria dos casos, sintomas associados de déficits focais progressivos ou hipertensão intracraniana.

Não há padrão típico nos exames de neuroimagem que permita diferenciar os diversos tipos histológicos. Habitualmente, as lesões apresentam-se com hipossinal nas imagens pesadas em T1 e hipersinal nas imagens pesadas



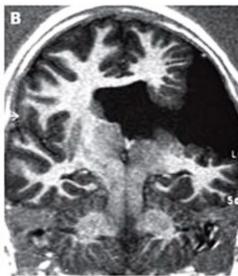


Figura 16. RM de crânio – imagens pesadas em T1. (A) Polimicrogiria. (B) Esquizencefalia. Cortesia da Dra. Rosa Valério.

em T2 ou FLAIR, com mínimo ou nenhum realce à administração de contraste endovenoso (gadolínio). Estes tumores podem apresentar componente cístico e podem associar-se, histologicamente, a distúrbios do desenvolvimento cortical (Figuras 17 a 19).

A conduta, clínica e cirúrgica, deve levar em conta o aspecto oncológico e de controle da epilepsia. Nos casos de tumores de baixo grau, de linhagem neuronal ou mista, nem sempre é necessária a conduta cirúrgica, se houver controle das crises epilépticas.

Outras etiologias

Outras etiologias reconhecidas para as epilepsias focais sintomáticas são: sequelares (de natureza vascular, infecciosa, pós-traumática), malformações vasculares e doenças degenerativas.

Lesões sequelares de acidentes vasculares encefálicos (isquêmicos ou hemorrágicos) podem causar epilepsia em todas as faixas etárias, especialmente em pacientes idosos. Lesões hemorrágicas conferem maior risco de desenvolvimento de epilepsia que lesões isquêmicas.

As malformações vasculares mais frequentemente associadas à epilepsia são os angiomas cavernosos e as malformações arteriovenosas. Nos angiomas cavernosos, a imagem radiológica típica é a de uma lesão vascular de

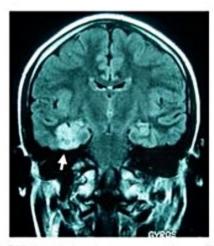


Figura 17. RM de crânio – imagem pesada em FLAIR – tumor de baixo grau (ganglioglioma) temporal direito.

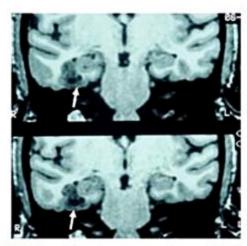
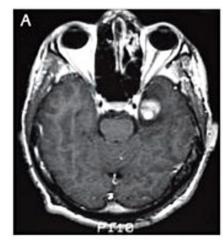


Figura 18. RM de crânio - imagens pesadas em T1 - tumor de baixo grau (ganglioglioma) temporal direito.



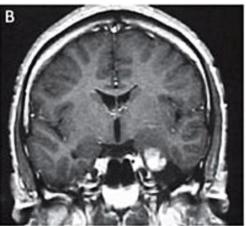
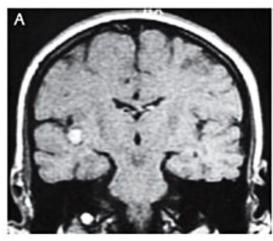


Figura 19. RM de crânio - imagens pesadas em T1 com contraste
 tumor de baixo grau (ganglioglioma) temporal esquerdo.

pequenas dimensões circundada por um halo de hemossiderina, que se apresenta como área de hipossinal nas imagens pesadas em T2, e que indicam hemorragias perilesionais prévias, que exercem papel relevante na epileptogenicidade destas lesões (Figura 20).

Sequelas de processos infecciosos do SNC, de qualquer etiologia, como meningoencefalites virais (especialmente de etiologia herpética), meningites (principalmente as meningites neonatais, especialmente pneumocócica) e os abscessos cerebrais (de origem bacteriana ou não bacteriana) podem ser causa de epilepsia. Crises epilépticas ocorridas no período agudo do quadro infeccioso do SNC devem ser interpretadas como crises agudas sintomáticas. Nestes casos, há maior risco de desenvolvimento posterior de epilepsia.

Embora tradicionalmente se considere a neurocisticercose a causa mais frequente de epilepsia em países em desenvolvimento, esta visão tem sido questionada. As formas ativas e transicionais de neurocisticercose, principalmente associadas a cistos em degeneração reconhecidamente associam-se a crises agudas sintomáticas. O achado de pequenas calcificações puntiformes (única ou múltiplas) sugestivas de neurocisticercose inativa ao exame da tomografia de crânio em paciente epiléptico não deve levar automaticamente à interpretação do achado como fator causal da epilepsia. Nestes casos, deve-se proceder uma investigação etiológica completa. Em muitos casos, é impossível afastar se a calcificação representa achado inci-



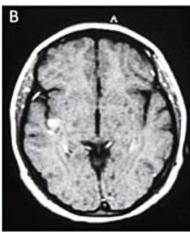


Figura 20. RM de crânio - imagens pesadas em T1 com contraste
 - angioma cavernoso em ínsula à esquerda.

dental ou fator etiológico. A experiência de diversos centros especializados no tratamento da epilepsia demonstra que lesões calcificadas em pacientes com epilepsia do lobo temporal associada à esclerose de hipocampo não modifica a história natural da doença ou a resposta ao tratamento cirúrgico. A neurocisticercose parece ser causa infrequente de epilepsia de dificil controle medicamentoso.

Epilepsia também pode ocorrer em doenças degenerativas do SNC. O diagnóstico de doença de Alzheimer ou de outro tipo de demência associa-se ao aumento de até seis vezes na ocorrência de crises não provocadas. Dez a 22% dos pacientes com doença de Alzheimer podem ter crises epilépticas, que ocorrem preferencialmente nos estágios mais avançados, e são mais comuns nos casos de demência pré-senil.

Pacientes com traumatismo craniano grave (hemorragia intraparenquimatosa, fratura de crânio com afundamento, lesões cerebrais penetrantes, coma ou alteração
de comportamento por período maior que 24 horas apresentam maior risco de apresentar crises no período agudo e têm risco 15 vezes maior que a população geral de
desenvolverem epilepsia. Crises que ocorrem logo após
traumatismo craniano leve a moderado (crises de impacto) não representam maior risco para epilepsia. Traumatismo craniano leve a moderado não aumenta o risco de
epilepsia, embora sejam frequentemente referidos por pacientes epilépticos (por provável viés de recordação).

Epilepsias focais de causa desconhecida

Nas epilepsias focais de causa desconhecida, não se identificam lesões causais nos exames de imagem de alta resolução, e tampouco se encaixam nos padrões clínico-eletrográficos das epilepsias focais de causa genética ou provavelmente genética. Estes casos são definidos pela localização do foco epileptogênico por meio de localização clínico-eletrográfica.

As epilepsias do lobo temporal são as mais frequentes deste grupo, seguidas das epilepsias dos lobos frontal, occipital e parietal.

Possivelmente, muitos destes casos representem formas mínimas de alteração do hipocampo ou displasias cortical focais não visualizáveis pelos métodos de imagem. Não se pode excluir que pelo menos algumas destas formas de epilepsia tenham origem genética.

Epilepsias generalizadas (de causa estrutural metabólica e causa desconhecida)

Este grupo de epilepsias caracteriza-se por epilepsias de difícil controle, associadas a múltiplos tipos de crises generalizadas, frequentemente associadas ao declínio cognitivo ou à involução do desenvolvimento neuropsicomotor. Algumas destas síndromes epilépticas têm sido consideradas encefalopatias epilépticas, em que, associadamente à epilepsia generalizada de difícil controle, há declínio cognitivo.

O mecanismo subjacente ao declínio cognitivo nestas síndromes epilépticas ainda não está completamente elucidado.

Nestes casos, pode ser reconhecido fator estruturalmetabólico causal para a epilepsia, ou em outros, a etiologia da epilepsia permanece desconhecida.

Síndrome de West ou espasmos infantis (ou epilépticos)

Espasmos epilépticos são um tipo de crise idade-dependente, que se manifestam entre os 3 meses e 1 ano de idade. Manifesta-se por espasmos epilépticos (descritos anteriormente). O quadro inicial pode ser sutil, e pode ser confundido com outras doenças do lactente (cólicas, refluxo gastroesofágico etc.). Com a evolução, observa-se parada no desenvolvimento neuropsicomotor ou perda de aquisições cognitivas e motoras. Nas fases iniciais, observam-se descargas epileptiformes multifocais, que podem predominar nos quadrantes cerebrais posteriores e, em fases mais avançadas, o EEG pode adquirir o padrão de hipsarritmia (padrão caótico, de alta voltagem, com descargas multifocais).

A síndrome de West é definida pela tríade espasmos infantis – deterioração neurológica ou psicomotora – hipsarritmia. Esta síndrome epiléptica pode ser causada por etiologias pré-, peri- ou pós-natais. As etiologias incluem esclerose tuberosa, lissencefalia-paquigiria, displasia cortical focal, anóxia perinatal grave, lesões isquêmicas, tumorais e erros inatos do metabolismo (deficiência de piridoxina). Em outros casos, não se determina a etiologia

do quadro, que é classificado como epilepsia de causa desconhecida.

O diagnóstico deve ser estabelecido precocemente, preferencialmente nos estágios iniciais, antes de se observar deterioração neurológica e eletroencefalográfica. O tratamento precoce pode influenciar o prognóstico, porém este também depende da etiologia. O tratamento inicial pode ser feito com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ou vigabatrina (especialmente nos casos associados à esclerose tuberosa). O tratamento cirúrgico é uma opção em casos associados à lesão focal.

Síndrome de Lennox-Gastaut

A síndrome de Lennox-Gastaut caracteriza-se pela ocorrência de múltiplos tipos de crise, que incluem crises tônicas ou atônicas, também descritas como crises de queda abrupta (*drop-attacks*). Manifesta-se habitualmente entre os 3 e 5 anos. Podem ocorrer, além das crises tônicas e atônicas, ausências atípicas e crises TCG. As crises são refratárias ao tratamento medicamentoso e, concomitantemente, observa-se deterioração intelectual.

O tratamento envolve drogas de amplo espectro, como valproato de sódio, lamotrigina, topiramato e felbamato e, por vezes, são necessários tratamentos adicionais como dieta cetogênica, implante de estimulador vagal ou calosotomia.

Anamnese e exame físico

Anamnese

Inicialmente deve-se detalhar os eventos, caracterizando os sintomas iniciais e a sequência em que ocorrem. O paciente deve descrever os fenômenos conscientes da crise, enquanto acompanhantes que tenham presenciado o evento devem descrever os fenômenos ocorridos durante o período de arresponsividade.

A anamnese cuidadosa geralmente permite diferenciação entre crises focais e primariamente generalizadas na maioria dos casos. Nas crises focais, os sintomas iniciais indicam a região cortical inicialmente acometida pelas descargas e são fundamentais a para localização das áreas de início. Muitos pacientes não consideram estes sintomas como crises (referindo-os como auras ou "ameaços") e tendem a não os valorizar pela pouca magnitude quando comparados a crises focais com perda de consciência ou crises TCG.

Deve questionar-se ativamente a sensação visceral ascendente, descrita como sensação de opressão iniciada em abdome que ascende até o tórax e por vezes até o pescoço, muito características de crises originadas na porção mesial do lobo temporal. Taquicardia, sensação de medo e sintomas experienciais ou dismnésicos (déjà vu, jamais vu, despersonalização ou desrealização) são também comuns neste tipo de crise. Podem ocorrer alterações sensitivas como parestesias, alterações visuais, olfatórias, auditivas e gustatórias. Pacientes com crises focais associadas à perda de consciência descrevem inicialmente suas crises como "ausências" pelo fato não se lembrarem delas. Quando questionado, o acompanhante pode descrever olhar vago, automatismos manuais e mastigatórios. Nas crises focais motoras, pode ocorrer um fenômeno conhecido como marcha jacksoniana em que os movimentos clônicos iniciam-se na mão e, de forma progressiva, acometem o antebraço, o braço e a face, podendo evoluir com generalização secundária. Alterações motoras como abalos musculares repetitivos (clonias), posturas distônicas e tônicas assimétricas também devem ser caracterizados.

O desencadeamento de crises pela hiperpneia e pelo estímulo luminoso é característico de crises de ausência e mioclonias, respectivamente. Crises TCG que ocorrem após o despertar, frequentemente associadas a mioclonias e desencadeadas por privação de sono e uso de álcool sugerem epilepsias generalizadas de início na adolescência, de etiologia genética ou provavelmente genéticas. Ocorrência de crises TCG durante o sono sugere crises de início focal.

A duração das crises, especialmente as generalizadas é superestimado, pois os acompanhantes incluem também a duração do período pós-ictal.

Dados como idade de início, estado cognitivo, antecedentes pré, peri e pós-natais, fatores desencadeantes, antecedentes neurológicos, clínicos e psiquiátricos, história familiar de epilepsia (incluindo tipo de crises) e resposta prévia a medicamentos (quando houver) são importantes para o diagnóstico do tipo de crise e etiológico da epilepsia.

Exame físico, neurológico e do estado mental

O exame deve incluir avaliação clínica completa, avaliação cardiovascular, seguido do exame neurológico completo. O retardo mental é um dos achados mais frequentes. Deve ser classificado em leve, moderado, grave ou profundo. Devem ser investigado sinais focais. Estigmas cutâneos podem sugerir doenças neurocutâneas. Dismorfismos podem indicar cromossomopatias. Hemissomatoatrofia pode sugerir doença hemisférica.

Pacientes com epilepsia apresentam frequentemente queixas na esfera cognitiva (especialmente memória, linguagem, atenção e concentração).

Comorbidades psiquiátricas (depressão, distúrbios ansiosos, transtornos psicóticos etc.) são mais frequentes em epilépticos que na população geral.

Diagnóstico diferencial

Crises epilépticas devem ser diferenciadas de outros eventos paroxísticos, com ou sem perda de consciência, de etiologia não epiléptica.

Eventos não epilépticos dividem-se em psicogênicos e fisiológicos.

Eventos fisiológicos não epilépticos constituem um importante diagnóstico diferencial com epilepsia, principalmente na infância.

	Consciência preservada	Tremores - fisiológicos e associados a distúrbios hidreletrolíticos		
		Spasmus nutans e opsocionus		
		Apneia		
		Refluxo gastroesofágico		
		Cólicas do lactente		
		Comportamentos de autoestimulação – incluindo masturbação infantil		
		Espasticidade e clônus		
No recém-nascido, actente e pré-escolar		Estereotipias		
actente e pre-escolar		Mioclonias não epilépticas		
	Com perda de consciência	Síncope (vasovagal e cardíaca)		
		Crises de perda de fôlego (cianótica e pálida)		
		Mioclonias fisiológicas do sono	Pesadelos	
		Terror noturno		
	Eventos durante o sono	Sonambulismo		
		Narcolepsia-cataplexia		
		Distúrbios do movimento (coreia, coreoatetose e discinesias paroxísticas, distonia)		
		Tiques		
		Distúrbios de atenção		
		Enxaqueca, enxaqueca basilar		
	Consciência preservada	Vertigem posicional paroxística benigna		
		Crises de pânico e hiperventilação		
		Episódios isquêmicos transitórios (limb-shaking episodes)		
		Amnésia global transitória		
	Com perda (ou comprometimento) da consciência	Crises não epilépticas psicogênicas		
lo escolar, Idolescente e adulto		Síncope e pré-síncope (vasovagal, reflexa, cardíaca etc.)		
doscerite e addito		Quadros confusionais agudos (encefalopatias tóxico-metabólicas)		
		Enxaqueca basilar		
	Eventos durante o sono	Mioclonias fisiológicas do sono		
		Pesadelos		
		Terror noturno		
		Sonambulismo		
		Narcolepsia-cataplexia		
		Movimentos periódicos dos membros durante o sono		
		Distúrbio comportamental do sono REM		

Crises não epilépticas psicogênicas

Crises não epilépticas psicogênicas (CNEP) são frequentemente confundidas com crises epilépticas e, não incomumente, tratadas com medidas agressivas, até com indução de coma barbitúrico em casos diagnosticados erroneamente como estado de mal epiléptico.

Crises epilépticas e CNEP podem coexistir em até 20% dos casos de crises não epilépticas.

Quadro clínico

A apresentação clínica inicial raramente ocorre antes dos 8 anos de idade. As crises habitualmente apresentam sintomas flutuantes ("que vão e voltam"), de duração prolongada, que podem ser interpretados erroneamente como crise epilépticas subentrantes ou estado de mal epiléptico. A prevalência é maior em mulheres. Movimentos assíncronos dos membros superiores e inferiores, movimentos laterais repetitivos da cabeça, movimentos de opistótono e movimentos acentuados de propulsão da pelve sugerem crises psicogênicas.

As CNEP não se iniciam durante o sono, porém crises não epilépticas podem ocorrer em estado de sono aparente, com o indivíduo acordado, com olhos fechados ou logo após o despertar.

Liberação esfincteriana e ocorrência de lesões decorrentes de crises podem ocorrer em crises não epilépticas. Embora incomum, pode ocorrer liberação esfincteriana nas CNEP. Traumatismos de menor gravidade pode ocorrer nas CNEP. Traumatismos graves, como fraturas, queimaduras, lesões laceradas, que requerem suturas é incomum nas CNEP, e quando ocorrem, sugerem grave psicopatologia subjacente.

A ocorrência de crises não epilépticas deve sempre ser suspeitada em casos de epilepsia de difícil controle, em que os exames de RM e EEG sejam repetidamente normais.

Crises epilépticas hipermotoras ou tônico-posturais, especialmente quando cursam com preservação da consciência não devem ser confundidas com crises não epilépticas.

Etiologia

Na maioria dos casos, as CNEP ocorrem no contexto de distúrbios conversivos ou dissociativos. Neste contexto, o paciente não produz os fenômenos de forma consciente ou intencional. Traços histriônicos de personalidade são comuns, porém não estão presentes de forma uniforme. Devido à alta prevalência de psicopatologia em pacientes epilépticos, a comorbidade psiquiátrica nem sempre permite que se discrimine as duas condições clínicas. Proporção significativa dos pacientes com crises não epilépticas, especialmente as do sexo feminino, relatam antecedentes de abuso sexual ou físico.

É incomum que eventos não epilépticos psicogênicos ocorram no contexto de um distúrbio factício (síndrome de Munchausen), em que, embora os sintomas sejam produzidos conscientemente pelo paciente, a motivação permanece inconsciente.

É também relativamente incomum que pacientes que simulem epilepsia sejam vistos em centros especializados em epilepsia. Nestes casos, tanto o fenômeno quanto a motivação do fenômeno são conscientes. O contexto clínico mais comum nestes casos é o de prisioneiros ou pessoas sob cautela judicial que simulam crises com objetivos evidentes. Estes pacientes podem ser extremamente sofisticados na simulação de crises, dificultando o diagnóstico.

As CNEP podem também ser denominadas pseudocrises, pseudoepilepsia ou histeroepilepsia. Estas denominações, além de imprecisas, trazem embutidas uma carga de preconceito e devem ser evitadas.

Em alguns casos, as crises não epilépticas ocorrem no contexto de elaboração, em que a uma crise parcial simples, motora ou sensorial se segue uma crise não epiléptica mais elaborada. Nestes casos, a exacerbação dos sintomas está associada ao medo, à dependência, à busca de atenção ou à resposta condicionada. Esta situação deve ser reconhecida e abordada de forma adequada. Crises não epilépticas podem ser observadas em indivíduos com retardo mental, por vezes institucionalizados ou em pessoas com recursos intelectuais limitados. Nestes casos, os sintomas são atribuíveis a mecanismos inadequados de ajuste.

O diagnóstico deve ser estabelecido pelo registro de crises de monitoração por vídeo-EEG.

Exames complementares

EEG – é um exame fundamental para avaliação de todos os casos de epilepsia, crises únicas e agudas sinto-

máticas. É imprescindível para a classificação do tipo de crise, classificação sindrômica, além de contribuir para decisões terapêuticas.

RM de crânio – permite o diagnóstico da esclerose de hipocampo e dos distúrbios do desenvolvimento cortical, e de pequenas lesões (tumores de crescimento lento, malformações vasculares, como angiomas cavernosos) dificilmente visualizáveis pela TC de crânio. É o método de imagem de escolha para investigação de epilepsia, indicado na avaliação da maioria dos pacientes em que se suspeite de epilepsia sintomática.

O emprego de estratégias direcionadas à investigação da epilepsia aumentam a sensibilidade em se detectar lesões. Nos casos de epilepsia, é aconselhável o estudo de estruturas temporais, com cortes finos perpendiculares ao eixo do hipocampo, incluindo a técnica de FLAIR (inversão da recuperação com atenuação de fluidos). Em casos selecionados, pode-se empregar a volumetria do hipocampo e relaxometria (para quantificar o aumento de sinal). As técnicas de reconstrução volumétrica, com alto contraste entre substâncias branca e cinzenta (IR-volume) aumentam a sensibilidade em detectar distúrbios do desenvolvimento cortical. As técnicas de gradiente aumentam a sensibilidade em detectar lesões calcificadas ou lesões hemorrágicas, com depósito de hemossiderina. A análise do exame por neurorradiologistas com formação especializada em epilepsia aumenta a positividade dos achados.

Na faixa etária pediátrica, os exames de RM realizados em idades precoces (enquanto o processo de mielinização ainda não se tenha completado) podem não demonstrar lesões que se tornarão evidentes posteriormente.

Tomografia computadorizada de crânio – tem baixa sensibilidade na detecção da maioria das lesões causadoras de epilepsia. Embora seja sensível em detectar lesões calcificadas, estas nem sempre têm papel etiológico na epilepsia. O uso atual é limitado à avaliação no setor de emergência (especialmente nos traumatismos cranioencefálicos) e em situações em que a RM não esteja disponível.

Monitoração por vídeo-EEG – consiste no registro de crises com monitoração simultânea por vídeo com registro concomitante do traçado eletroencefalográfico. A monitoração por vídeo-EEG é um exame extremamente útil no diagnóstico diferencial de fenômenos paroxísticos, na caracterização clínico-eletrográfica de crises epilépticas, na avaliação pré-cirúrgica da epilepsia (com eletrodos de superfície ou invasivos) e também na quantificação de crises e detecção de crises subclínicas. É útil na dúvida diagnóstica e em casos de epilepsia de difícil controle medicamentoso.

Tomografia por emissão de pósitrons (PET cerebral)
– permite o estudo de metabolismo cerebral, com o emprego de glicose marcada com material radioativo. Pode
demonstrar áreas de hipometabolismo regional em casos
de epilepsia focal. É empregado principalmente em casos
de epilepsia de difícil controle, no contexto da avaliação
pré-cirúrgica, especialmente nos casos sem lesão visível
no exame de RM.

Tomografia por emissão de fóton único (SPECT cerebral) – interictal e ictal – são estudos de imagem funcional empregados para auxiliar a localizar os focos epilépticos em casos de epilepsia de difícil controle medicamentoso. Os estudos ictais baseiam-se no fato de que crises focais se associam a hiperfluxo na região de início da crise. Os ligantes mais empregados utilizam isótopos de tecnécio, como o 99m Tc-hexametil-propilenamina-oxima (HMPAO; ceretec) ou o 99m Tc-dímero de etil-cisteinato (ECD; neurolite). A injeção deve ser realizada preferencialmente tão próxima do início da crise quanto possível. Habitualmente, a injeção é realizada durante o registro por vídeo-EEG.

O padrão de perfusão obtido corresponde ao da injeção. O SPECT ictal é bastante preciso para localização do foco em casos de epilepsia focal temporal ou extratemporal (mais de 90% dos casos). Em alguns, ocorre hiperperfusão bilateral. Casos de localização incorreta são raros.

Injeções no período pós-ictal podem demonstrar um padrão de hipoperfusão (especialmente nas epilepsias temporais), porém, em alguns casos pode se observar hiperperfusão.

Os exames interictais apresentam baixa sensibilidade, podendo demonstrar hipoperfusão regional em 30 a 50% dos casos de epilepsia de dificil controle medicamentoso. Observa-se hipoperfusão contralateral ao foco (falsa lateralização) em aproximadamente 10% dos casos.

A localização do foco epiléptico pela determinação do fluxo sanguíneo cerebral pelo SPECT interictal é de baixo valor quando o método é empregado isoladamente. Este exame é útil quando comparado aos resultados das injeções ictais, especialmente nas epilepsias extratemporais. Técnicas de processamento permitem que sejam subtraídos os resultados dos exames de SPECT ictal e interictal, com posterior superposição dos achados no exame de RM.

Tratamento

Conduta inicial na crise epiléptica única

No atendimento de emergência, é fundamental que a conduta médica seja guiada por um processo diagnóstico estruturado, visando à intervenção terapêutica eficaz.

A conduta farmacológica com medicação antiepiléptica é reservada para casos selecionados, uma vez que a maioria das crises são autolimitadas.

A conduta inicial para pacientes epilépticos é resumida a seguir:

- Estabilização clínica conforme preconizado pelos protocolos de suporte básico e avançado de vida.
- Exame clínico geral, incluindo parâmetros hemodinâmicos, temperatura, glicemia capilar e saturação de O₂. Correção de hipoglicemia.
- Exame neurológico com pesquisa de sinais meníngeos, exame do fundo de olho e na pesquisa de achados neurológicos focais.
- Realização de exames laboratoriais para afastar os principais distúrbios hidroeletrolíticos relacionados a cri-

ses agudas sintomáticas: glicemia, ureia, creatinina, sódio, cálcio, fósforo e magnésio séricos, hemograma e gasometria arterial. Em pacientes previamente epilépticos, pode ser útil a dosagem dos níveis séricos das drogas antiepilépticas.

- Eletrocardiograma e enzimas cardíacas (para afastar arritmias e síndrome do QT longo, levando à síncope convulsígena).
- Averiguar efeito de drogas (medicamentos ou drogas de uso ilícito) e abstinência de drogas (principalmente os sedativos hipnóticos ou outros depressores do SNC, incluindo o álcool). Exames de rastreio toxicológico podem ser úteis neste contexto.
- Obter dados de história sobre lesão neurológica prévia ou epilepsia.
- Em pacientes epilépticos, obter dados sobre as medicações de que faz uso e eventual não adesão ao tratamento.
- Exame de neuroimagem craniano (RM ou tomografia computadorizada, dependendo da disponibilidade, urgência e capacidade de cooperação do paciente). Nos pacientes epilépticos com etiologia já investigada, pode--se, criteriosamente, prescindir de novo exame de imagem. A tomografia pode ainda ser necessária para excluir lesões secundárias à crise, como traumatismo craniano.
- Exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) fundamental nos casos suspeitos de meningite ou encefalite e em casos em que a etiologia das crises não foi elucidada.
- Investigação de foco infeccioso sistêmico (em casos selecionados).

O paciente deve ser mantido em observação até que sejam afastadas as causas mencionadas.

Conduta farmacológica na crise epiléptica única

O objetivo do uso de drogas antiepilépticas é cessar uma crise prolongada e prevenir recorrência de outras. O uso deve ser criterioso, norteado pelo cenário clínico em que a crise ocorre. A análise cuidadosa dos fatores subjacentes à crise evitará o uso indiscriminado e muitas vezes desnecessário dessas medicações.

Crises sintomáticas agudas

Drogas antiepilépticas são, em geral, pouco eficazes no controle de crises epilépticas agudas sintomáticas decorrentes de distúrbios metabólicos. Nestes casos, o melhor tratamento é a correção da causa da crise. Geralmente, não se inicia um tratamento com drogas antiepilépticas nessa situação.

Não se deve administrar benzodiazepínicos se a crise já tiver cessado e o paciente estiver no período pós-ictal. Neste contexto, o emprego de benzodiazepínicos não tem indicação e pode acentuar a depressão do SNC, prolongando o período de recuperação do nível de consciência ou acentuando o quadro confusional. Além disso, os benzodiazepínicos têm duração de efeito curto (não mais que 30 minutos para o diazepam), não sendo drogas eficazes para a prevenção de recorrência de crises. Essas drogas devem ser

reservadas para casos em que se caracterize estado de mal epiléptico, em crises com duração superior a 5 minutos.

No caso de crises agudas sintomáticas secundárias a lesões neurológicas agudas, habitualmente se empregam drogas antiepilépticas na prevenção de recorrência. A droga mais empregada é a fenitoína, por não ser sedativa e ser passível de administração endovenosa em dose de ataque, permitindo rápido início de ação. Recomenda-se a manutenção da medicação antiepiléptica durante toda a fase aguda e habitualmente procede-se a retirada a partir da 12ª semana. Outras opções de drogas de ataque endovenoso incluem o valproato de sódio, o levetiracetam e a lacosamida.

Crise única (excluída crise aguda sintomática)

A maior parte dos pacientes com crise única na emergência não apresentará recorrência. Logo, a introdução de drogas antiepilépticas não está indicada na maioria dos casos. A utilização em paciente com crise isolada está restrita àqueles casos em que há alto risco de recorrência. Para uma conduta adequada, portanto, deve ser feita uma estratificação do risco de recorrências. Para isso são necessários os resultados de dois exames:

- Neuroimagem (RM de crânio preferível, quando disponível – ou tomografia computadorizada de crânio).
- EEG (nem sempre disponível no setor de emergência).

Caso ambos os exames estejam normais, o risco de recorrência é de aproximadamente 30%, elevado nos primeiros meses após a crise e declinando progressivamente. Quando ambos os exames estão anormais o risco de recorrência chega a 70%.

A decisão de se iniciar tratamento crônico com medicação antiepiléptica deve ser discutida com o paciente, ponderando o risco de recorrência e o impacto de uma nova crise. Assim, mesmo com um risco baixo de recorrência pode-se iniciar profilaxia com droga antiepiléptica em paciente cujo impacto de uma nova crise seja muito grande.

Pacientes com crise única de etiologia não esclarecida idealmente não devem receber alta hospitalar até que se tenha dados completos de investigação que forneçam subsídios para decidir sobre a introdução ou não de medicação antiepiléptica. Em caso de alta, o paciente deve ser encaminhado para investigação ambulatorial o mais brevemente possível, uma vez que a maioria das recorrências ocorre precocemente.

Tratamento medicamentoso das epilepsias

De modo geral, está indicado o tratamento crônico com drogas antiepilépticas após a ocorrência de uma segunda crise não epiléptica espontânea.

O tratamento medicamentoso baseia-se na escolha de droga eficaz para o tratamento do(s) tipo(s) de crise apresentado pelo paciente.

O tratamento inicial deve ser feito com uma única droga antiepiléptica (monoterapia) em doses eficazes. A escolha da droga inicial deve levar em conta a eficácia da droga para o(s) tipo(s) de crise apresentado e fatores relacionados ao paciente (tolerabilidade, comodidade posológica, potencial interação medicamentosa com outras drogas, como anticoncepcionais orais, desejo de engravidar, facilidade em adquirir o medicamento).

Embora diversas novas drogas antiepilépticas tenham sido introduzidas desde a década de 1990, aumentando as opções disponíveis, o número de pacientes com epilepsia de difícil controle permaneceu o mesmo (cerca de 20 a 30% dos casos). Embora os estudos comparativos entre as drogas tradicionais e novas sejam ainda limitados, considera-se que as novas drogas sejam mais bem toleradas, tenham menos efeitos colaterais e menor potencial de interação medicamentosa. O custo de um tratamento com as novas drogas ainda é maior que com as drogas tradicionais. A eficácia das drogas antigas e das novas no controle de crises é semelhante.

A medicação deve ser iniciada em doses baixas e deve ser ajustada até que se obtenha controle completo das crises ou até que sobrevenham efeitos colaterais (dose máxima tolerada). Cerca de 10 a 15% dos pacientes que não tenham respondido a uma droga inicial podem obter controle com uma segunda droga, ainda em monoterapia. A partir daí, apenas 5% dos pacientes obterá controle completo com uma terceira monoterapia. Cerca de 20 a 30% dos pacientes com epilepsia permanece com crises a despeito do tratamento com drogas antiepilépticas em associação (politerapia).

Escolha da droga antiepiléptica

Epilepsias focais

A seleção da droga de escolha deve ser individualizada, levando-se em conta não apenas a eficácia da droga contra crises focais, mas também características individuais do paciente e tolerabilidade. As drogas mais comumente empregadas em monoterapia são a carbamazepina, a fenitoína, a oxcarbazepina, a lamotrigina e o levetiracetam. O fenobarbital tem sido menos empregado devido aos efeitos colaterais na esfera cognitiva.

Epilepsias focais de origem genética (ou provavelmente genética)

Nem sempre é necessário o tratamento medicamentoso das epilepsias focais de origem genética ou provavelmente genética (epilepsia rolândica), pois em muitos casos as crises são raras e ocorrem apenas de modo esporádico. Quando necessário, pode ser introduzida droga eficaz para a crises focais. Uma droga não disponível no Brasil, o sultiame, é a de escolha em países europeus, com eficácia comprovada na epilepsia focal benigna da infância com descargas centrotemporais. Ocasionalmente, pode ocorrer piora clínica e eletrográfica das epilepsias focais genéticas com o uso de carbamazepina ou oxcarbazepina.

Droga	TCG	Focal	Ausência	Mioclonias
Tradicionais				
CBZ*	Sim	Sim	Pode piorar	Pode piorar
РНТ*	Sim	Sim	Pode piorar	Pode piorar
PB*	Sim	Variável	Não	Variável
VPA*	Sim	Sim	Sim	Sim
PRM*	Sim	Sim	Não	Variável
CZP	Sim	Sim	Sim	Sim
CLB	Sim	Sim	Variável	Sim
NTZ	Sim	Sim	Variável	Sim
ETX*	Não	Não	Sim	Variável
Novas drogas				
OCBZ*	Sim	Sim	Pode piorar	Pode piorar
LTG*	Sim	Sim	Sim	Variável
TPM*	Sim	Sim	Variável	Sim
VGB*	Sim	Sim	Pode piorar	Pode piorar
GBP	Não?	Sim	Pode piorar	Pode piorar
LVT**	Sim	Sim	Sim?	Sim
ZNS*	Sim	Sim	Sim	Sim
PGB*	Sim?	Sim	Pode piorar?	Pode piorar?
LCS*	Sim	Sim	Pode piorar?	Pode piorar?

^{*} Aprovados para uso em monoterapia; * disponíveis no Brasil apenas por importação; * eficaz nos espasmos epilépticos; CBZ: carbamazepina; CLB: clobazam; CZP: clonazepam; ETX: etossuximida; FBM: feibamato; GBP: gabapentina; LCS: lacosamida; LTG: lamotrigina; LVT: levetiracetam; NTZ: nitrazepam; OCBZ: oxcarbazepina; PB: fenobarbitat; PGB: pregabalina; PHT: fenitoína; PRM: primidona; TPM: topiramato; VGB: vigabatrina; VPA: valproato de sódio; ZNS: zonisamida.

Tabela 1.				
Drogas	Doses	Posologia	Nível sérico	Interação medicamentosa
CBZ	600-1.600	2-3	6-12	+++
PHT	200-300	2-3	10-20	+++
PB	100-200	1	15-40	+++
VPA	500-2.500	2-3	70-100	+++
PRM	500-2.000	2-3		++
CZP	1-6	2-3		+
CLB	10-30	1-3		+
NTZ	5-15	1-3		+
ETX	500-1.000	2-3		+
Novas drogas				
OCBZ*	900-2.400	2	15-35	+
LTG*	100-600	1-2	3-14	+
TPM*	100-400	2		+
GBP	900-3.600	2-4	0	
LVT*	1.000-4.000	2	0	
ZNS*	300-500	1-2		+
PGB*	150-600	2-3	0	
LCS	100-400	2		+ (bloqueadores de canais de sódio

^{*} Aprovados para uso em monoterapia; * disponíveis no Brasil apenas por importação; CBZ: carbamazepina; CLB: clobazam; CZP: clonazepam; ETX: etossuximida; FBM: felbamato; GBP: gabapentina; LCS: lacosamida; LTG: lamotrigina; LVT: levetiracetam; NTZ: nitrazepam; OCBZ: oxcarbazepina; PB: fenobarbital; PGB: pregabalina; PHT: fenitolna; PRM: primidona; TPM: topiramato; VGB: vigabatrina; VPA: valproato de sódio; ZNS: zonisamida.

Quadro 5.			
Droga	Efeitos colaterais dose-dependentes	Efeitos colaterais idiossincrásicos	Efeitos colaterais graves
Tradicionais			
CBZ	Ataxia, diplopia	Intolerância GI, hiponatremia, hepatotoxicidade	Erupção cutânea, supressão medula óssea
PHT	Ataxia	Hiperplasia gengival, embrutecimento facial, osteomalácia	Erupção cutânea
PB	Sonolência, lentificação	Hiperatividade (crianças)	Erupção cutânea
VPA	Intolerância GI, tremor	Hepatoxicidade, ganho de peso, anovulação, plaquetopenia, queda de cabelo	Encefalopatia por hiperamonemia, pancreatite, malformações fetais
PRM	Sonolência, lentificação	Hiperatividade (crianças)	Erupção cutânea
CZP	Sonolência, lentificação	Hipersecreção (crianças)	Aumento de secreção de vias aéreas
CLB	Sonolência, lentificação		
NTZ	Sonolência, lentificação		
ETX	Sintomas GI, soluços	Hepatoxicidade	Supressão de medula óssea
Novas drogas			
OCBZ	Ataxia, diplopia	Hiponatremia	
LTG	Ataxia, diplopia	Insônia, irritabilidade	Erupção cutânea
ТРМ	Comprometimento cognitivo	Anorexia, nefrolitíase	Glaucoma agudo, encefalopatia
VGB		Psicose	Retinopatia irreversivel
GBP	Sonoléncia	Hiperatividade (crianças), ganho de peso, edema tornozelo	
LVT	Sonolência	Irritabilidade	
ZNS	Sonolência	Perda de peso, erupção cutânea	Hipo-hidrose, hipertermia
PGB	Sonoléncia	Ganho de peso	
LCS	Tontura, vertigem		

^{*} Aprovados para uso em monoterapia; * disponíveis no Brasil apenas por importação; * eficaz nos espasmos epilépticos; CBZ; carbamazepina; CLB; clobazam; CZP; clonazepam; ETX; etossuximida; FBM; felbamato; GBP; gabapentina; LCS; lacosamida; LTG; lamotrigina; LVT; levetiracetam; NTZ; nitrazepam; OCBZ; oxcarbazepina; PB; fenobarbital; PGB; pregabalina; PHT; fenitoína; PRM; primidona; TPM; topiramato; VGB; vigabatrina; VPA; valproato de sódio; ZNS; zonisamida.

Epilepsias generalizadas

Epilepsias generalizadas genéticas (ou provavelmente genéticas) da infância e da adolescência e epilepsias generalizadas de causa estrutural-metabólica ou de causa desconhecida

O valproato (ou divalproato) de sódio é a droga de escolha para estas epilepsias pela eficácia em múltiplos tipos de crise, embora efeitos colaterais e potencial teratogênico limitem o uso, especialmente em mulheres em idade fértil. Nas epilepsias que se manifestam apenas por crises de ausência, pode-se empregar a etossuximida, ou, alternativamente, a lamotrigina (menor eficácia). Nas epilepsias com crises TCG, podem ser empregados a lamotrigina, o topiramato, o levetiracetam ou a zonisamida (não disponível no Brasil). Os benzodiazepínicos podem ser empregados como drogas auxiliares, em terapêutica de associação.

As epilepsias generalizadas de origem genética (ou provavelmente genética) podem ser agravadas pelo uso de carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, vigabatrina, pregabalina e, em menor grau, de fenitoína. Estas drogas são contraindicadas ou devem ser usadas com extrema cautela neste grupo de epilepsias.

As epilepsias generalizadas sintomáticas têm alto índice de refratariedade ao tratamento clínico, geralmente sendo necessário associação de drogas.

Epilepsia de difícil controle medicamentoso

Cerca de 70 a 75% dos pacientes com epilepsia obtêm controle completo com o uso de medicação antiepiléptica. O índice de sucesso é maior nas epilepsias genéticas ou provavelmente (focais ou generalizadas) e menor nas epilepsias generalizadas de causa estrutural-metabólica ou de etiologia desconhecida.

Pacientes que não tenham obtido controle de crises após dois tratamentos em monoterapia com drogas adequadas para o tipo de crise e em doses adequadas e bem toleradas devem ser considerados portadores de epilepsia de difícil controle medicamentoso e podem ser consideradas as formas alternativas terapêuticas, como o tratamento cirúrgico.

Pacientes com epilepsias focais refratárias, especialmente as de etiologia estrutural-metabólica (com lesão visualizável ao exame de imagem) são candidatos ao tratamento cirúrgico.

Associação de drogas antiepilépticas

Nos casos de epilepsia de difícil controle medicamentoso, é frequente a associação de drogas antiepilépticas.

As de primeira geração têm significativa interação medicamentosa com diversas drogas, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina e primidona são potentes indutores enzimáticos do sistema microssomal hepático P450 e apresentam altas taxas de ligação proteica. Por estas características, (também conhecidas como drogas antiepilépticas indutoras enzimáticas) apresentam grande potencial de interação medicamentosa (entre si e com outras drogas metabolizadas pelo sistema microssomal hepático) e devem ser utilizadas com cautela quando em associação.

O valproato de sódio apresenta efeito de inibição enzimática no sistema microssomal hepático, além de alta taxa de ligação proteica. A associação com outras drogas deve levar em conta estas características.

Entre as drogas de primeira geração deve ser evitada a associação de fenitoína e carbamazepina, por efeitos farmacocinéticos erráticos, muitas vezes com queda no nível sérico de ambas as medicações. A associação de valproato com fenitoína ou fenobarbital é influenciada pela alta taxa de ligação proteica, o que leva ao aumento na fração livre de fenitoína e fenobarbital, potencializando efeitos colaterais dose-dependentes. A associação de drogas de primeira geração com os benzodiazepínicos é bastante empregada como esquema terapêutico nas epilepsias de difícil controle.

As drogas antiepilépticas de segunda geração apresentam perfil farmacocinético mais favorável em relação à associação. Assim estas drogas têm sido bastante utilizadas em terapia de associação com as drogas de primeira geração ou com drogas de segunda geração nas epilepsias de difícil controle medicamentoso. Topiramato, vigabatrina, gabapentina, levetiracetam, zonisamida têm nenhuma ou pouca interação com as outras drogas antiepilépticas.

Embora a lamotrigina seja frequentemente empregada em associação com drogas antiepilépticas de primeira geração, esta associação sofre de importantes interações medicamentosas. O nível sérico da lamotrigina é aumentado quando esta droga é associada com o valproato de sódio, um inibidor enzimático e é diminuído quando associada a drogas indutoras enzimáticas, como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina ou primidona. Em associação com valproato, a lamotrigina deve ser introduzida em doses baixas e a titulação deve ser feita de modo extremamente lento, pois há risco de erupção cutânea grave, especialmente em crianças. A dose máxima é menor, em torno de 100 a 200 mg para adultos. Quando se emprega a lamotrigina em associação com drogas inibidoras enzimáticas (valproato), a diminuição de dose do valproato (ou a retirada) leva à diminuição concomitante dos níveis séricos de lamotrigina, e a dose de lamotrigina deve ser ajustada. O oposto (aumento do nível sérico da lamotrigina) ocorre quando se diminui a dose de drogas indutoras enzimáticas quando em associação com a lamotrigina.

A associação entre lamotrigina, carbamazepina ou oxcarbazepina e lacosamida (drogas que atuam bloqueando canais de sódio) sofre também interação farmacodinâmica, em que se observa potencialização de efeitos colaterais como tontura, diplopia e ataxia a despeito de níveis séricos na faixa terapêutica. Nestes casos deve-se diminuir a dose de uma das drogas.

Entre as novas drogas antiepilépticas, a gabapentina, a pregabalina, o levetiracetam, o topiramato (especialmente em doses menores que 100 mg) apresentam baixo potencial de interação medicamentosa.

Deve ser evitada a associação de mais de três drogas antiepilépticas, pois não há evidência de benefício adicional, e observa-se maior prevalência de efeitos colaterais.

Interações das drogas antiepilépticas com outras drogas

As drogas antiepilépticas indutoras e inibidoras do sistema microssomal hepático apresentam interações medicamentosas significativas com anticoncepcionais orais, anticoagulantes orais, antidepressivos, antipsicóticos, bloqueadores dos canais de cálcio, alguns antibióticos (como os macrolídeos), anti-inflamatórios não hormonais, antirretrovirais, quimioterápicos e imunossupressores.

As drogas antiepilépticas devem ser usadas com cautela quando em associação com estas classes medicamentosas, com atenção para perda de efeito ou efeitos colaterais das outras medicações. As drogas de segunda geração têm menor potencial de interação medicamentosa com outras drogas.

Níveis séricos

A monitoração de níveis séricos é útil no tratamento de epilepsia, pois existe grande variabilidade individual nos parâmetros farmacocinéticos para cada uma das drogas. A monitoração de níveis séricos é particularmente útil em casos de epilepsia de difícil controle (inclusive para verificar adesão ao tratamento), em casos de associação de drogas antiepilépticas e outras drogas, porém pode ser útil em todos os casos de epilepsia.

O nível sérico deve ser colhido no período de vale, pela manhã, cerca de meia a uma hora antes da tomada habitual da medicação. Os limites terapêuticos referem-se a dados populacionais, dentro dos quais a maioria dos pacientes apresenta resposta terapêutica, sem efeitos colaterais dose-dependentes. O nível terapêutico mínimo refere-se

ao nível sérico a partir do qual a maior parte dos pacientes apresenta controle de crises. O nível terapêutico máximo representa o nível a partir do qual a maior parte dos pacientes apresenta efeitos tóxicos dose-dependentes. Assim os dados populacionais para níveis terapêuticos devem ser interpretados no contexto relativo para cada paciente.

Alguns pacientes podem apresentar controle clínico em níveis subterapêuticos, não sendo necessário o aumento de dose. Outros podem requerer níveis supraterapêuticos ou tóxicos para o controle de crises (desde que não ocorra toxicidade clínica). Toxicidade clínica pode ocorrer em níveis terapêuticos para alguns, obrigando à redução de dose. Outros pacientes toleram níveis tóxicos, sem sintomas clínicos de intoxicação.

Em drogas com alta taxa de ligação proteica, como fenitoína, fenobarbital e valproato de sódio, a fração livre da droga é a responsável pelos efeitos terapêuticos e colaterais da droga. Nestes casos, seria necessária a monitoração de níveis séricos da droga livre, não disponível em nosso meio. O valor medido refere-se à concentração total das drogas (livre + ligada à proteína). Especialmente nos casos de hipoalbuminemia e na associação com drogas altamente ligadas à proteína deve ser ao menos estimado o valor da droga livre.

Situações especiais

Mulher em idade fértil

Drogas antiepilépticas indutoras enzimáticas (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina e primidona) diminuem a eficácia dos anticoncepcionais orais. Nestes casos, a mulher deve ser aconselhada a empregar métodos de barreira, DIU ou pílula de alta dosagem de estrógeno ou mesmo hormônios de depósito, a intervalos menores que os empregados habitualmente. Outras drogas como valproato, lamotrigina, topiramato (em doses até 100 mg), levetiracetam, vigabatrina e gabapentina não interferem com o efeito dos anticoncepcionais orais.

As drogas antiepilépticas de primeira geração aumentam em duas a três vezes o risco de malformações fetais (4 a 6% em mulheres epilépticas em uso de drogas antiepilépticas contra 2% em mulheres sadias). O risco é maior para mulheres que empregam drogas antiepilépticas em politerapia. Estudos recentes apontam o valproato de sódio como a droga de maior risco, a se associar a malformações do tubo neural, com risco de malformações entre 8 a 15%. Este efeito parece ser dose-dependente. Outras drogas de primeira geração têm sido implicadas em malformações, especialmente o fenobarbital e a fenitoína. Estudos mais recentes têm demonstrado baixo risco teratogênico para a carbamazepina. As informações ainda são incompletas para as drogas de segunda geração. Estudos preliminares sugerem menor potencial teratogênico para estas drogas, como lamotrigina, levetiracetam e oxcarbazepina.

Embora ainda não exista comprovação de efeito protetor sobre as malformações fetais, recomenda-se suplementação de ácido fólico, na dose de 0,4 a 2 mg ao dia, para mulheres em idade fértil em uso de drogas antiepilépticas. A suplementação deve ser feita mesmo antes da gestação, pois maior risco de malformações ocorre nas fases iniciais.

Os riscos e benefícios do uso de drogas epilépticas durante a gestação devem ser discutidos com a paciente, preferencialmente antes de ocorrer a gestação, idealmente por ocasião da introdução da droga.

Na gestação, a despeito do risco teratogênico não se recomenda a retirada ou mudanças abruptas de medicação antiepiléptica, pois crises TCG trazem risco para a gestante e o feto. Os ajustes da medicação antiepiléptica devem ser feitos com cautela durante a gestação. Recomenda-se realização de ultrassom de alta resolução entre a 12ª e a 16ª semana de gestação. Níveis séricos devem ser monitorados, pois há risco de queda a partir do segundo trimestre. As doses de medicação devem ser ajustadas quando houver queda do nível sérico. O risco de malformações é menor a partir do segundo trimestre.

As drogas antiepilépticas são excretadas no leite materno em concentração menor que a sérica. Não há contraindicação para o aleitamento materno. Deve-se atentar para o surgimento de efeitos colaterais. Como a metabolização de drogas pelo neonato depende da maturidade de sistemas hepáticos, podem ocorrer, especialmente no uso de barbitúricos ou benzodiazepínicos, sintomas de abstinência quanto de intoxicação por drogas antiepilépticas. Se ocorrerem sintomas de intoxicação pode-se alternar mamadeira com aleitamento materno, porém, por vezes, é necessário suspender a amamentação. No caso de abstinência, pode ser necessário administrar a droga ao neonato e proceder a desmame gradual. A puérpera deve manter períodos de sono adequados, pois privação de sono pode funcionar como desencadeante de crises.

O uso prolongado de drogas antiepilépticas indutoras enzimáticas está associado ao maior risco de desenvolvimento de osteoporose. Deve-se recomendar a prática de exercícios físicos. Na América do Norte e na Europa, recomenda-se a suplementação de cálcio e vitamina D para mulheres que empreguem drogas antiepilépticas indutoras enzimáticas. Níveis séricos de vitamina D devem ser mantidos na faixa da normalidade.

Idosos

O processo de envelhecimento é acompanhado de mudanças farmacocinéticas, como menor taxa de ligação proteica ou diminuição dos níveis de albumina sérica, além de diminuição nas taxas de metabolização hepática e excreção renal de drogas. Pacientes geriátricos são mais suscetíveis a efeitos tóxicos das drogas antiepilépticas. Recomenda-se o emprego de doses mais baixas, titulação de dose mais lenta e monitoração de níveis séricos.

Outro aspecto a ser considerado é o potencial de efeitos colaterais na esfera cognitiva. Barbitúricos e benzodiazepínicos têm maior potencial de efeitos cognitivos deletérios e devem ser evitados nesta população. O uso da oxcarbazepina e da carbamazepina está associado ao maior risco de desenvolvimento de hiponatremia. Opções terapêuticas nestes pacientes incluem lamotrigina, gabapentina, levetiracetam e valproato.

Insuficiências hepática e renal

Praticamente todas as drogas antiepilépticas têm metabolização hepática, exceto gabapentina, pregabalina, vigabatrina e levetiracetam. Embora sejam alternativas para o tratamento de epilepsia em pacientes com insuficiência hepática, o uso é limitado por eficácia limitada (gabapentina), toxicidade potencial (vigabatrina) e potencial sedativo (pregabalina e gabapentina).

Na insuficiência hepática, devem ser evitadas drogas com potencial sedativo, como barbitúricos e benzodiazepínicos, especialmente na insuficiência hepática avançada. A fenitoína é limitada pela cinética não linear e o valproato é limitado por potencial hepatotoxicidade. Carbamazepina, lamotrigina e oxcarbazepina, com cuidadosa monitoração de níveis séricos, podem ser uma opção para estes
pacientes. Drogas de excreção renal, gabapentina, pregabalina, vigabatrina e levetiracetam representam alternativas terapêuticas.

Na insuficiência renal não dialítica, drogas com excreção renal por filtração glomerular, como gabapentina, vigabatrina e pregabalina devem ser evitadas ou devem ter as doses corrigidas pela depuração de creatinina. Em pacientes dialíticos, drogas eliminadas pela diálise, como gabapentina, devem ser repostas ao final das sessões de diálise.

Duração do tratamento e retirada de drogas antiepilépticas

Uma vez instituído o tratamento com drogas antiepilépticas e alcançado o objetivo inicial de controle de crises, a duração é individualizada.

Após o controle de crises por período mínimo de 2 anos, o risco de recorrência depois da retirada de drogas deve ser individualizado. O risco de recorrência não diminui após períodos mais longos que 2 anos, não fazendo sentindo prolongar com o tratamento com este objetivo.

O perfil mais favorável para retirada de drogas ocorre nas epilepsias generalizadas e focais da infância de causa genética ou provavelmente genética, nas quais praticamente a totalidade de pacientes entra em remissão na adolescência.

Nas epilepsias generalizadas de origem genética ou provavelmente genética de início da adolescência, a despeito da facilidade do controle das crises na maioria dos casos, o índice de recorrência é alto, de cerca de 85% no caso de retirada de drogas. Nestes casos, a retirada de medicação é desencorajada e a maioria dos pacientes deve manter o tratamento por toda a vida. Em muitos destes casos é possível reduzir a dose da medicação significativamente.

Nas epilepsias focais, devem ser considerados os seguintes fatores que aumentam o risco de recorrência de crises após a suspensão da medicação: (1) idade de início da epilepsia (idade adulta representa maior risco de recorrência); (2) anormalidade epileptiforme ao EEG; (3) anormalidade associada à epilepsia ao exame de imagem ou exame neurológico anormal (incluindo retardo mental); (4) a dificuldade inicial no controle de crises. Os casos mais favoráveis (todos os fatores negativos) têm cerca de 20 a 30% de recorrência. Para cada fator presente pode-se adicionar, grosseiramente, 15 a 20% de risco de recorrência. O risco específico de cada paciente deve ser discutido de modo individualizado, levando-se em conta o estilo de vida e o impacto de uma crise recorrente. O maior risco de recorrência ocorre nos seis meses iniciais e decresce até dois anos, quando se estabiliza, a nível mais elevado que a população geral. Caso se opte pela retirada da medicação, deve ser feita de modo gradual, especialmente quando são empregados barbitúricos e benzodiazepínicos. No caso de barbitúricos, sugere-se a reiterada extremamente lenta, gota a gota (1 mg/dia ou até intervalos maiores) para minimizar a possibilidade de crises por abstinência. No período de desmame das drogas, o paciente deve ser instruído a evitar atividades em que a ocorrência de crise poderia representar risco de ferimentos e morte, como natação, dirigir, esportes radicais e outras.

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico da epilepsia apresenta altos índices de sucesso – resolução completa das crises em até 80% dos casos de epilepsia focal sintomática. Ainda é subutilizado, mesmo na América do Norte e na Europa, em parte devido à exiguidade de recursos especializados, mas também por noção infundada de que o procedimento é reservado para casos desesperadores, em que tudo mais foi tentado, sem sucesso ou por temor, também infundado, de que o tratamento cirúrgico tenha alto risco de sequelas neurológicas e cognitivas.

Em pacientes com epilepsia focal sintomática refratária ao tratamento medicamentoso (como esclerose de hipocampo unilateral, displasias corticais focais, tumores de baixo grau, lesões sequelares focais) e os pacientes com síndromes hemisféricas podem apresentar elevadas taxas de sucesso cirúrgico, e mínimas possibilidades de sequela (ou previsíveis, no caso das síndromes hemisféricas), especialmente se avaliados em centros especializados no tratamento cirúrgico da epilepsia. Pacientes com epilepsia focal de causa desconhecida refratária ao tratamento medicamentoso apresentam taxas mais baixas de sucesso do tratamento cirúrgico, que nestes casos é mais complexo e habitualmente envolve extensa avaliação pré-cirúrgica, com monitoração invasiva de eletrodos intracranianos.

Em outros casos, como nas epilepsias generalizadas de etiologia estrutural e metabólica ou de causa desconhecida, o tratamento cirúrgico é limitado. Em casos que apresentem crises de queda (tônicas ou atônicas), a calosotomia pode ser um recurso paliativo.

Modalidades alternativas de neuroestimulação para o tratamento das epilepsias refratárias, focais e generalizadas, como o implante do estimulador do nervo vago e do estimulador talâmico profundo também são utilizadas no tratamento de epilepsias de difícil controle. Estas modalidades terapêuticas são eficazes na redução da frequência de crises, porém levam ao controle completo de crises em menos de 3% dos casos), sendo consideradas medidas paliativas.

O médico generalista deve estar apto a identificar os casos com melhor chance de sucesso cirúrgico, encaminhando-os mais precocemente para centros especializados, permitindo ao paciente epiléptico, especialmente à criança ou ao adolescente as condições para melhor inserção na sociedade, impedindo as consequências cognitivas, comportamentais e psicossociais decorrentes da epilepsia.

Impacto da epilepsia no ambiente familiar, social e de trabalho

Pacientes com epilepsia têm menor nível educacional, pior qualidade de vida, pior condição de emprego e trabalho e pior situação familiar (menor tendência a se casar, constituir família e procriar). Depressão é uma comorbidade frequente em epilepsia, e pode estar presente em até 40% dos casos. O reconhecimento e o tratamento de quadros depressivos têm impacto positivo na qualidade de vida destes pacientes.

As dificuldades decorrem em parte de atitudes preconceituosas de professores e empregadores, e em parte de excesso de proteção dos familiares, que podem privar o paciente do convívio escolar e social supostamente para protegê-lo. Infelizmente, em nosso meio, ainda são comuns atitudes de professores que impedem crianças de assistirem aula ou empregadores que demitem funcionários após uma crise epiléptica na escola ou no trabalho. O paciente epiléptico não deve ser privado do convívio escolar e social e deve ser encorajado a exercer função produtiva na sociedade.

Algumas atividades devem ser evitadas por pacientes com crises epilépticas não controladas, como: dirigir, nadar sem supervisão, especialmente em mar aberto, esportes radicais, atividade profissional que incorra em risco ao paciente e outros, como operar veículos e máquinas pesadas ou pilotar aviões. Pacientes com crises controladas há dois anos, em uso da medicação têm o direito a obter ou manter a carteira de habilitação, desde que com a anuência do médico.

Embora o álcool possa contribuir como desencadeante de crises em pacientes epilépticos, isto não ocorre em muitos. Mesmo que não se deva incentivar o uso de álcool, não há motivo para impedir o consumo moderado, desde que não se observe piora no controle de crises.

Atualmente não há contraindicação para gestação de mulheres com epilepsia e a maioria tem gestações bemsucedidas, sem intercorrências.

Considerações finais

Avaliação do paciente com crises epilépticas:

- Afastar eventos n\u00e3o epil\u00e9pticos (especialmente CNEP).
- Crise aguda sintomática: investigar, tratar/remover a causa; em casos selecionados, tratamento com droga antiepiléptica por curto período.
- Crise única: investigar, avaliar risco de recorrência, tratar casos selecionados.
 - Epilepsia: determinar o(s) tipo(s) de crise(s).
- Investigação: EEG (vigília e sono) e RM (ou tomografia) de crânio.
 - Instituir tratamento com droga adequada.
- Monitorar resposta clínica, efeitos colaterais clínicos e laboratoriais, ajustar doses para controle completo de crises.
- Após dois anos de controle de crises: considerar retirada da medicação.
 - Avaliar risco de recorrência para cada caso.
- Identificar e tratar comorbidades psiquiátricas, principalmente depressão.
- Epilepsia refratária (depois de ao menos duas monoterapias com drogas eficazes em dose máxima tolerada).
- Encaminhar para serviço especializado em avaliação pré-cirúrgica.
- Certificar-se do diagnóstico de epilepsia, do tipo(s) de crise(s), possível associação de CNEP.
- Considerar procedimento cirúrgico (especialmente nas epilepsias focais sintomáticas lesionais).

Investigação com RM de alta resolução, vídeo-EEG, SPECT interictal e ictal e PET (em casos selecionados).

Situações especiais:

- Mulher em idade fértil.
- Caso não deseje engravidar: orientar anticoncepção e impacto da medicação antiepiléptica sobre efeitos da pílula.
- Caso deseje engravidar: otimizar esquema terapêutico para melhor controle de crises antes da concepção. Orientar potencial teratogênico (relativamente baixo) e importância da adesão ao tratamento durante a gestação. Orientar suplementação de ácido fólico antes do início da gestação. Orientar aleitamento materno. Monitorar níveis séricos na gestação e ajustar doses de drogas antiepilépticas. Evitar mudanças abruptas e intempestivas nas drogas antiepilépticas durante a gestação.
- Idosos empregar doses menores, titulação lenta, monitorar efeitos colaterais, especialmente cognitivos.
- Insuficiências hepática e renal e pacientes com comorbidades clínicas – selecionar adequadamente as drogas para cada caso, considerando interações medicamentosas.

Objetivos do tratamento:

- Preservar qualidade de vida.
- Controle de crises. Minimizar efeitos colaterais de drogas antiepilépticas.
- Tratamento de comorbidades, especialmente depressão.
- Minimizar o impacto psicossocial da epilepsia e permitir ao paciente um estilo de vida com o mínimo de limitações sob o ponto de vista familiar, profissional e social.

Referências bibliográficas

- Castro LHM. Atualização em Epilepsia. In: Nitrini R, Fortini I, Castro LHM, Calderaro M, Haddad MS, Adoni T, editors. Condutas em Neurologia. 3rd ed. Barueri: Manole; 2013.
- Castro LHM. Crise Epiléptica. In: Martins HS, Damasceno MCT, Awada SB, editors. Pronto-Socorro: Diagnóstico e Tratamento em Emergências. 2nd ed. Barueri: Manole: 2008.
- Yacubian EMT, Cypel S. Fisiopatologia e Formas Clínicas de Epilepsia. In: Diament, Cypel, Reed, editors. Neurologia Infantil. 5th ed. São Paulo: Atheneu; 2010.
- Elkis LC. Crise febril. In: Diament, Cypel, Reed, editors. Neurologia Infantil. 5th ed. São Paulo: Atheneu; 2010.
- Miziara CMMG, Manreza MLG. Epilepsia Focal Benigna. In: Diament, Cypel, Reed, editors. Neurologia Infantil. 5th ed. São Paulo: Atheneu; 2010.P 1153-68
- Guilhoto, LMFF. Epilepsia Ausência e Variantes. In: Diament, Cypel, Reed, editors. Neurologia Infantil. 5th ed. São Paulo: Atheneu; 2010.
- Elkis LC. Síndrome de West. In: Diament, Cypel, Reed, editors. Neurologia Infantil. 5th ed. São Paulo: Atheneu; 2010.
- Elkis LC. Sindrome de Lennox-Gastaut. In: Diament, Cypel, Reed, editors. Neurologia Infantil. 5th ed. São Paulo: Atheneu; 2010.
- Elkis LC, Tratamento Farmacológico. In: Diament, Cypel, Reed, editors. Neurologia Infantil. 5th ed. São Paulo: Atheneu; 2010.
- Castro LHM. Cirurgia de Epilepsia na Infância e Adolescência. In: Diament, Cy-
- pel, Reed, editors. Neurologia Infantil. 56 ed. São Paulo: Atheneu; 2010. Riego R, Diament A. Distúrbios Paroxísticos Não-Epilépticos. In: Diament, Cy
- pel, Reed, editors. Neurologia Infantil. 5th ed. São Paulo: Atheneu; 2010. Castro LHM. Crise Epiléptica no Pronto Socorro. In Martins HS, Scalabrini-Neto A, Velasco IT, editors. Emergências Clínicas Baseadas em Evidências. São Paulo. Atheneu; 2005.
- 13. Sampaio LPB, Jorge CL. Epilepsia Temporal originada de Estruturas Límbicas. In: Manreza MLG, Grossmann RM, Valerio RMF, Guilhoto LMF, editors. Epilepsia: Infância e Adolescência. São Paulo. Lemos; 2003.
- Jorge CL. Epilepsias Neocorticais. In: Manreza MLG, Grossmann RM, Valerio RMF, Guilhoto LMF, editors. Epilepsia: Infância e Adolescência. São Paulo. Lemos; 2003.
- 15. Castro LHM. Epilepsia. In Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF, Cerri GG, Wen CL, editors. Clínica Médica. São Paulo. Manole; 2009.
- 16. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia. 2005;46(4):470-2.
- 17. Bernard S. Chan and Daniel H. Lowenstein. Epilepsy. Review article. New England Journal of Medicine. 2003; 349(13):1257-66.
- 18. Noronha AL, Borges MA, Marques LH, Engel J Jr. Prevalence and pattern of epilepsy treatment in different socioeconomic classes in Brazil. Epilepsia. 2007;48(5):880-5.
- 19. Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. Epilepsia. 1975;16(1):1-66.
- 20. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel J Jr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. Epilepsia. 2001;42(9):1212-8.
- 21. Engel J Jr; International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE.

 Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia. 2001;42(6):796-803.
- 22. Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R, Huberfeld G, Serratosa J, Leguern E, Baulac M. Fever, genes, and epilepsy. Lancet Neurol. 2004;3(7):421-30.
- 23. Hamer HM, Wyllie E, Lüders HO, Kotagal P, Acharya J. Symptomatology of epileptic seizures in the first three years of life. Epilepsia. 1999;40(7):837-44.
- 24. Beghi M, Beghi E, Cornaggia CM, Gobbi G. Idiopathic generalized epilepsies of adolescence. Epilepsia. 2006;47(Suppl 2):107-10.
- 25. Reutens DC, Berkovic SF. Idiopathic generalized epilepsy of adolescence: are the syndromes clinically distinct? Neurology. 1995;45(8):1469-76.
- Scheffer IE, Harkin LA, Dibbens LM, Mulley JC, Berkovic SF. Neonatal epilepsy syndromes and generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). Epilepsia. 2005;46(Suppl 10):41-7.
- 27. Guerrini R. Epilepsy in children. Lancet. 2006;367(9509):499-524.
- 28. Engel Jr J, Williamson PD, Wieser H G. Mesial Temporal Lobe Epilepsy. In: Engel Jr J, Pedley TA, editors. Epilepsy: A Compreehensive Textbook. Philadelphia New York: Lippincott Raven, 1997.
- 29. Cendes F. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. Curr Opin Neurol. 2004;17:161-4.
- 30. Barkovich AJ, Kuzniecky RJ, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. Neurology. 2005;65(12):1873-87.
- 31. Cascino GD. Clinical indications and diagnostic yield of video-electroencefalographic monitoring in patients with seizures and spells. Mayo Clin Proc. 2002;77(10):1111-20.
- 32. Hirtz D, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P, et al.; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: treatment of the child with a first unprovoked seizure: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2003;60(2):166-75.

- 33. Gamble CL, Williamson PR, Marson AG. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(1):CD001031.
- 34. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al.; SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet. 2007;369(9566):
- 35. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al; SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet. 2007;369(9566):1016-26.
- 36. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia. 2006;47(7):1094-120.
- 37. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology. 2004;62(8):1261-73.
- 38. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology. 2004;62(8):1252-60.
- 39. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia. 2006;47(7):1094-120.
- Brodie M, Scheuer M. Antiepileptic drugs. N Engl J Med. 1996;334(3):168-75.
- 41. Kalviainen R, Tomson T. Optimizing treatment of epilepsy during pregnancy. Neurology. 2006;67(12 Suppl 4):S59-63.
- 42. Harden CL, Leppik I. Optimizing therapy of seizures in women who use oral con-
- traceptives. Neurology. 2006;67(12 Suppl 4):S56-8. Review.
 43. Engel J Jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society; American Association of Neurological Surgeons. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. Neurology. 2003;60(4):538-47. Review
- 44. Stephen LJ, Brodie MJ.Surgery for temporal-lobe epilepsy. N Engl J Med. 2002 Jan 24;346(4):292-5.
- 45. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M; Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. N Engl J Med. 2001 Aug 2;345(5):311-81. Stephen LJ, Brodie MJ. Antiepileptic drug monotherapy versus polytherapy: pursuing seizure freedom and tolerability in adults. Curr Opin Neurol. 2012 Apr;25(2):164-72.
- 46. Brodie MJ. Road to refractory epilepsy: the Glasgow story. Epilepsia. 2013;54(Suppl 2):5-8.
- 47. Wassenaar M, van Heijl I, Leijten FS, van der Linden P, Uijl SG, Egberts AC, Carpay JA. Treatment of epilepsy in daily clinical practice: have outcomes improved over the past 10 years? J Neurol. 2013;260(11):2736-43.
- Prunetti P, Perucca E. New and forthcoming anti-epileptic drugs. Drugs. 2011;71(4):489-
- 49. Arain AM. Pregabalin in the management of partial epilepsy. Neuropsychiatr Dis Treat. 2009;5:407-13.
- 50. Lyseng-Williamson KA. Levetiracetam: a review of its use in epilepsy. Drugs. 2011;71(4):489-514.
- 51. Sake JK, Hebert D, Isojärvi J, Doty P, De Backer M, Davies K, et al. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. CNS Drugs, 2010;24(12):1055-68.
- 52. Costa J, Fareleira F, Ascenção R, Borges M, Sampaio C, Vaz-Carneiro A. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systernatic review and meta-analysis. Epilepsia. 2011;52(7):1280-91.
- 53. Mula M. Recent and future antiepileptic drugs and their impact on cognition: what can we expect? Expert Rev Neurother. 2012;12(6):667-71.
- 54. Bergey GK. Neurostimulation in the treatment of epilepsy. Exp Neurol. 2013;244:
- 55. Rossetti AO, Vulliémoz S. Treatment of pharmacoresistant epilepsy: stimulated refractoriness. Rev Med Suisse. 2012;8(339):930, 932-4.
- Fisher RS. Therapeutic devices for epilepsy. Ann Neurol. 2012;71(2):157-68.
- 57. Morris GL 3rd, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C. Evidencebased guideline update: Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2013;81(16):1453-9.

- Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a metanalysis of efficacy and predictors of response. J Neurosurg. 2011;115(6):1248-55.
- Lancman G, Virk M, Shao H, Mazumdar M, Greenfield JP, Weinstein S, Schwartz TH. Vagus nerve stimulation vs. corpus callosotomy in the treatment of Lennox-gastaut syndrome: a meta-analysis. Seizure. 2013;22(1):3-8.
- Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. Lancet Neurol. 2003;2(8):473-81.
- Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, Gidal BE, Vecht CJ, Schmidt D. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? Epilepsia. 2013;54(1):11-27.
- Svalheim S, Røste LS, Nakken KO, Taubøll E. Bone health in adults with epilepsy. Acta Neurol Scand Suppl. 2011;(191):89-95.
- Nakken KO, Taubøll E. Bone loss associated with use of antiepileptic drugs. Expert Opin Drug Saf. 2010;9(4):561-71.
- Hurford R, Mohanraj R. Bone Disease in Epilepsy: The forgotten side effect. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(11):e2.
- Wolfe TR, Macfarlane TC. Intranasal midazolam therapy for pediatric status epilepticus. Am J Emerg Med. 2006;24(3):343-6.
- Liu X, Wu Y, Chen Z, Ma M, Su L. A systematic review of randomized controlled trials on the therapeutic effect of intravenous sodium valproate in status epilepticus. Int J Neurosci. 2012;122(6):277-83.
- Fernandez EM, Franck AJ. Lacosamide for the treatment of refractory status epilepticus. Curr Opin Crit Care. 2012;18(2):127-31.
- Shorvon S. The treatment of status epilepticus. Curr Opin Neurol. 2011;24(2): 165-70.
- Meierkord H, Boon P, Engelsen B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, Holtkamp M;
 European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. Eur J Neurol. 2010;17(3):348-55.
- Zelano J, Kumlien E. Levetiracetam as alternative stage two antiepileptic drug in status epilepticus: a systematic review. Seizure. 2012;21(4):233-6.
- Fernandez A, Claassen J. Refractory status epilepticus. Curr Opin Crit Care. 2012;18(2):127-31.
- Prabhakar H, Bindra A, Singh GP, Kalaivani M. Propofol versus thiopental sodium for the treatment of refractory status epilepticus. Cochrane Database Syst Rev. 2012;8:CD009202.
- Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. Epilepsia. 2002;43(2):146-53.
- Bleck TP. Status epilepticus and the use of continuous EEG monitoring in the intensive care unit. Continuum (Minneap Minn). 2012;18(3):560-78.
- Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. Brain. 2011;134(Pt 10):2802-18.
- Neligan A, Shorvon SD. Frequency and prognosis of convulsive status epilepticus of different causes: a systematic review. Arch Neurol. 2010;67(8):931-40.
- Tan RY, Neligan A, Shorvon SD. The uncommon causes of status epilepticus: a systematic review. Epilepsy Res. 2010;91(2-3):111-22.
- Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. Brain. 2011;134(Pt 10):2802-18.

- Ferlisi M, Shorvon S. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. Brain. 2012;135(Pt 8):2314-28. Erratum in Brain. 2013;136(Pt 7):2326.
- Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. Lancet Neurol. 2011;10(10):922-30.
- 81. Harden Cl., Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, et al.; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Epilepsia. 2009;50(5):1237-46.
- 82. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovinga CA, Gidal B, Meador KJ, et al.; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. Neurology. 2009;73(2):142-9.
- Harden CL. Antiepileptic drug teratogenesis: what are the risks for congenital malformations and adverse cognitive outcomes? Int Rev Neurobiol. 2008;83:205-13.
- Campbell E, Kennedy F, Irwin B, Morrison P, Delanty N, Hunt S, Craig J, Morrow J. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(11):e2.
- Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic medications. Neurol Clin. 2009;27(4):993-1002.
- Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. Epilepsia. 2013;54(3):405-14.
- 87. Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Allen Hauser W, et al.; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Epilepsia. 2009;50(5):1229-36.
- Battino D, Tomson T. Management of epilepsy during pregnancy. Drugs. 2007;67(18):2727-46.
- 89. Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Hauser WA, et al.; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidencebased review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. Neurology. 2009;73(2):126-32.

Gisela Tinone

SUMÁRIO

Introdução e epidemiologia, 389

Incidência e mortalidade, 389

Recorrência, 390

Aspectos fisiopatológicos, 390

Sistema nervoso autônomo, 390

Classificação das síncopes (European Society of Cardiology), 392

Síncope neurogênica ou reflexa, 392

Síncope vasovagal, 394

Síncope por hipersensibilidade do seio carotídeo, 394

Síncope situacional, 395

Hipotensão ortostática, 395

Síncope cardiogênica, 397

Avaliação de pacientes com síncope, 397

Anamnese clínica, 397

Exame físico, 398

Exames diagnósticos, 398

Prognóstico e qualidade de vida, 403

Prognóstico, 403

Qualidade de vida, 404

Síncope em situações especiais, 404

Síncope no idoso, 404

Síncope na faixa pediátrica, 405

Síncope na gravidez, 405

Síncope e direção de veículos, 405

Síncope e trabalho, 405

Tratamento, 406

Tratamento farmacológico, 407

Considerações finais, 409

Agradecimentos, 409

Referências bibliográficas, 409

Introdução e epidemiologia

A síncope caracteriza-se pela perda súbita e transitória da consciência e do tônus muscular, geralmente levando a quedas. Os sintomas são de curta duração, com melhora completa e de forma espontânea. É causada por hipoperfusão cerebral global transitória. A síncope pode ou não ter pródromos como sudorese, palidez, embaçamento visual e outros, que geralmente são rápidos, com

duração entre 10 e 20 segundos. Existem várias causas de síncope, entre elas algumas muito raras, como a hipoxemia aguda, que pode ocorrer durante uma situação de despressurização de cabine em um avião^{1,2}.

Outras situações que podem causar perda transitória de consciência devem ser afastadas. São elas: convulsões, alterações metabólicas como hipoglicemia e até causas psicogênicas³.

Quando o paciente apresenta os sintomas prodrômicos, mas não chega a perder completamente a consciência denomina-se pré-síncope.

Incidência e mortalidade

A incidência de síncope varia conforme o estudo, provavelmente por diferenças em relação à definição de síncope (mais restritivo ou abrangente, incluindo outras causas de perda transitória de consciência como epilepsia²) e com a prevalência em cada população. Em um estudo realizado nos Estados Unidos no período de 2000 a 2005, Alshekhlee et al.⁴ observaram que a incidência de síncope foi de 0,80 a 0,93/1.000 habitantes/ano, não tendo variado ao longo dos anos. No estudo Framingham, a incidência foi de 6,2 casos para cada 1.000 habitantes/ano⁵.

A incidência de síncope aumenta com a idade^{4,5}. No estudo de Alshekhlee et al.⁴, a média de idade dos pacientes com síncope foi de 69 anos e somente 7,7% dos pacientes tinha menos de 40 anos de idade. No estudo Framingham, a média de idade da primeira síncope foi de 15 anos e observou-se um aumento significativo após os 70 anos⁵. Segundo Brignole et al.⁶, a média de idade dos pacientes atendidos nos serviços de emergência com síncope é de 71 anos.

Soteriades et al. 5 observaram que a incidência acumulativa ao longo da vida de apresentar uma síncope é duas vezes maior nas mulheres.

Um estudo realizado nos Estados Unidos (The U.S. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey [NHAMCS]⁷) revelou que síncope ou colapso representaram uma das dez principais causas de atendimento nos serviços de emergência em 2008. Esse mesmo estu-

do observou um aumento significativo no número de atendimentos entre 2001 e 2006 (887.000 em 2001 para mais de 1.125.000 diagnósticos de síncope em 2006). Segundo Kenny et al.8, a síncope representa 1 a 3% das causas de atendimento anual nos serviços de emergência. No estudo de McCarthy et al.9, a síncope representou 1,1% dos atendimentos, e após avaliação criteriosa, 51,4% dos pacientes foram internados (geralmente com causa cardiogênica).

Em relação às causas de síncope, a reflexa ou neurogênica é a mais frequente em todas as faixas etárias. Enquanto a síncope cardíaca, hipotensão ortostática, a pós--prandial e a causada por efeitos colaterais de medicações são mais frequentes em pacientes mais idosos. A síncope por hipersensibilidade carotídea é mais frequente em homens idosos⁵.

A taxa de mortalidade anual no estudo de Alsheklee et al.⁴ foi de 0,28% dos casos e os fatores preditivos de mortalidade foram: idade (pacientes mais idosos), sexo masculino, maior tempo de internação, maior número de procedimentos realizados e maior número de comorbidades associadas. Ungar et al.¹⁰ avaliaram somente pacientes idosos com mais de 65 anos com síncope por um período de 2 anos. Nesse período, a taxa de mortalidade geral foi de 17,2% em 2 anos, maior que no estudo de Alsheklee et al.⁴, que incluiu pacientes de todas as idades.

O índice de mortalidade varia conforme o tipo de síncope, sendo maior em pacientes de causa cardiogênica ou por alterações cardiopulmonares em comparação às outras etiologias de síncope. Soteriades et al.⁵ compararam pacientes com síncope cardíaca, síncope neurogênica e de causa desconhecida com indivíduos sem síncope. Esses autores observaram que os pacientes com síncope de causa cardíaca apresentavam maior risco de morte que o grupo com síncope neurogênica e de causa desconhecida e o dobro em relação ao grupo-controle: relação entre o risco de morte de causa cardíaca/de causa desconhecida = 1,32, em comparação a causa neurogênica = 1,54 e em relação ao grupocontrole = 2,01.

Recorrência

A síncope está associada a uma alta taxa de recorrência. Segundo Roussanov et al.¹¹, a recorrência da síncope aumenta com a idade. Esses autores descreveram uma taxa de recorrência de 29% em pacientes entre 30 e 60 anos e de 31% em pacientes com mais de 75 anos, mas a recorrência não teve correlação com a etiologia da síncope. Ungar et al.¹⁰ observaram uma taxa de recorrência de 32,5% e os fatores preditivos foram idade e incapacidade.

Portanto, a compreensão de seus mecanismos é importante não só para o diagnóstico do tipo de síncope e para instituição da melhor terapêutica, mas também para avaliar o prognóstico nesses pacientes: identificar quais são os pacientes com maior risco de morte que deverão ser internados e aqueles com melhor prognóstico que poderão ser investigados ambulatorialmente.

Aspectos fisiopatológicos

O cérebro pesa cerca de 1.400 g. Em um indivíduo adulto, apesar de o cérebro representar, em média, somente 2% de sua massa corpórea, esse órgão recebe 20% do débito cardíaco e consome 20% do oxigênio total do organismo¹². O metabolismo cerebral em condições normais é exclusivamente aeróbio, dependente de oxigênio e glicose. Por isso, é um órgão muito sensível às variações da pressão arterial. Pode ocorrer perda de consciência após somente 8 segundos de parada cardíaca^{13,14}.

O fluxo sanguíneo cerebral depende da pressão de perfusão cerebral que, por sua vez, varia conforme a pressão arterial, a pressão intracraniana e a resistência arterial cerebrovascular. A pressão de perfusão cerebral é de 50-55 mL/100 g/min. Quando esse valor cai para 25-30 mL/100 g/min, ocorrem alterações eletroencefalográficas e redução do nível de consciência 15,16. Portanto, o cérebro tem uma reserva metabólica muito pequena. O sistema nervoso autônomo é o responsável por manter constante o fluxo sanguíneo cerebral.

Sistema nervoso autônomo

O sistema nervoso autônomo (SNA) é constituído por uma rede neuronal com vias aferentes e eferentes que conectam o sistema nervoso central (SNC) com vários órgãos como o coração e os vasos. As duas vias eferentes do sistema nervoso autônomo, as vias simpáticas e parassimpáticas, são constituídas por neurônios colinérgicos, localizados no SNC. Esses são neurônios pré-ganglionares que vão inervar a cadeia ganglionar paravertebral, a adrenal ou se conectar a outros circuitos neurais como a rede ganglionar cardíaca e a entérica. Esses gânglios periféricos contêm neurônios motores (neurônios pós-ganglionares) que vão controlar a musculatura lisa e outros órgãos viscerais. Os neurônios pós-ganglionares que controlam a função cardiovascular são noradrenérgicos¹⁷.

O controle das variações da pressão arterial pelo SNA ocorre por meio de: neurônios parassimpáticos que inervam o coração e três vias eferentes simpáticas, as ligadas aos barorreceptores e as ligadas a receptores sensíveis a variações de temperatura e glicose, que inervam o coração, os vasos sanguíneos (controlam a vasoconstrição arteriolar), os rins e as adrenais. As vias ligadas aos barorreceptores são as principais responsáveis pelo controle em curto prazo das variações da pressão arterial (arco barorreflexo)17. O arco barorreflexo envolve as vias aferentes que se iniciam nos barorreceptores. Existem barorreceptores nas aurículas do coração e na veia cava, mas os mais sensíveis são os localizados no seio carotídeo (na bifurcação carotídea) e no arco aórtico. Os barorreceptores arteriais, também chamados de pressorreceptores, são considerados mecanorreceptores e são sensíveis à distensão da parede arterial. Dessa forma, eles fornecem continuamente informações ao sistema nervoso central sobre variações na pressão arterial e na frequência cardíaca.

Os barorreceptores são terminações nervosas livres localizadas na camada adventícia dessas artérias18. Fibras mielínicas e amielínicas mais finas unem-se na região da camada adventícia das artérias aorta e carótida. As fibras mielínicas perdem sua camada de mielina ao se aproximarem da camada média, unem-se às fibras amielínicas e formam uma terminação sensorial complexa, os barorreceptores. A partir dos barorreceptores carotídeos saem fibras que se juntam ao nervo glossofaríngeo e as que se iniciam nos barorreceptores do arco aórtico se unem às fibras do nervo vago18. Existem também barorreceptores cardiopulmonares localizados nas veias pulmonares e na parede do átrio direito, que estão envolvidos na regulação do volume sanguíneo. Quimiorreceptores arteriais detectam variações de pO2, pCO2 e pH e desencadeiam respostas do sistema cardiorrespiratório para corrigir essas variáveis17.

As vias aferentes provenientes dos barorreceptores dirigem-se ao tronco cerebral e terminam em diferentes grupamentos do núcleo do trato solitário no bulbo (NTS). Outras vias excitatórias e inibitórias provenientes do hipotálamo e de outras áreas do córtex também terminam no NTS¹⁷.

A partir do NTS saem fibras excitatórias glutamatérgicas que ativam os neurônios da porção caudal ventrolateral do bulbo. Esses neurônios originam fibras inibitórias gabaérgicas que se dirigem para a porção rostral ventrolateral do bulbo, que representa o centro regulador do sistema autônomo simpático. Daí saem fibras excitatórias glutamatérgicas que se conectam aos neurônios simpáticos pré-ganglionares localizados na coluna intermediolateral da medula espinal. Os axônios pré-ganglionares conectam-se com os neurônios da cadeia ganglionar paravertebral, que por sua vez inervam os vasos, coração, músculos, intestino, rins e adrenais17. A ativação dessa via através dos barorreceptores poderia contribuir de duas maneiras no controle do tônus simpático vasomotor e da pressão arterial: uma ação seria imediata a partir da aferência do arco barorreflexo, contrabalançando um aumento da pressão arterial; e a outra forma seria uma ação inibitória tônica da porção caudal ventrolateral do bulbo sobre a porção rostral ventrolateral, independentemente das vias relacionadas aos barorreceptores. A porção rostral ventrolateral do bulbo recebe também inervação da medula espinal, do hipotálamo e de outras regiões do cérebro19. Fibras eferentes que se originam na porção rostral ventrolateral do bulbo também inervam o hipotálamo. Esses neurônios têm propriedades quimiorreceptoras e provavelmente estão relacionados ao controle do arco barorreflexo que regula a pressão arterial por meio do balanço entre o sódio e a água20.

Os neurônios do NTS também estimulam o núcleo dorsal do vago e o núcleo ambíguo. Daí saem vias eferentes parassimpáticas para o coração, que diminuem a frequência cardíaca e a contratilidade do miocárdio¹⁷.

Além do ácido gama-aminobutírico (GABA) e do glutamato, outros neurotransmissores também estão envolvidos nas vias sensíveis aos barorreceptores, como ace-

tilcolina, serotonina, fator de liberação da corticotrofina, ocitocina, substância P, vasopressina e orexina. A angiotensina II e os mineralocorticoides também participam da regulação neuro-humoral do circuito do reflexo relacionado aos barorreceptores^{17,21}. Dessa forma, as vias simpáticas e parassimpáticas do SNA controlam a resistência vascular periférica e, no coração, controlam a frequência cardíaca e a contratilidade do miocárdio. A pressão arterial varia com a resistência vascular periférica e o débito cardíaco. Este último, por sua vez, depende de três variáveis: o volume diastólico final, a frequência cardíaca e a contratilidade do miocárdio.

Quando os barorreceptores são ativados pelo aumento da pressão arterial, o NTS ativa a porção caudal ventrolateral do bulbo, que por sua vez inibe a porção rostral ventrolateral do bulbo, diminuindo a atividade simpática. Isso resulta na diminuição da pressão arterial pela diminuição da resistência periférica vascular e do retorno venoso. O NTS também estimula simultaneamente o núcleo dorsal do vago e o núcleo ambíguo, ativando o sistema parassimpático, e diminuindo a frequência cardíaca e a contratilidade do miocárdio. Portanto, os sistemas parassimpático e simpático atuam juntos na regulação da pressão arterial, mas com efeitos opostos. A ativação de aferentes pulmonares por meio da hiperventilação também desencadearia uma inibição simpática¹⁷.

Quando o indivíduo se levanta, ocorre um acúmulo de 300 a 800 mL de sangue nos membros inferiores e nas circulações pélvica e abdominal. Diminui-se, assim, o volume sanguíneo intratorácico, com consequentes diminuição do retorno venoso para o coração e diminuição da pós--carga. Ocorre uma queda da pressão arterial, e há menor distensão da parede arterial da aorta e do seio carotídeo. Isso faz com que os barorreceptores diminuam a sua ação sobre os neurônios do NTS (que podem ficar até inativos), diminuindo a sua ação sobre a porção caudal ventrolateral do bulbo. Com isso, ocorre uma diminuição da inibição sobre a porção rostral ventrolateral do bulbo, aumentando a atividade simpática com consequente aumento da pressão arterial por aumento da resistência vascular periférica, da frequência cardíaca e da contratilidade do miocárdio. A menor ativação do NTS sobre o sistema parassimpático diminui o efeito inibidor que esse sistema exerce sobre o coração²¹. Segundo Hinghofer-Szalkay et al.22, além do aumento da resistência periférica, ocorreria uma maior absorção de fluidos para o espaço intravascular e aumento de aldosterona, vasopressina e ACTH. Os receptores cardiopulmonares também são estimulados e atuam em conjunto com os barorreceptores arteriais23. Dessa forma, ocorreria um aumento compensatório da pressão arterial quando o indivíduo fica em pé, mantendo constante o fluxo sanguíneo cerebral e evitando a síncope.

A vasoconstrição arterial compensatória ocorre em vários leitos vasculares. É possível identificar o aumento do tônus simpático na musculatura esquelética nos membros inferiores por meio de estudos de microneurografia²¹ na posição ortostática durante o teste de inclinação. Jacobs et al.²⁴ descreveram um aumento na concentração

sérica de noradrenalina logo após a mudança da posição supina para ficar em pé. A maior ou menor ativação dos neurônios do sistema simpático influencia na taxa de liberação de noradrenalina nos alvos cardiovasculares. Foi observado também um aumento transitório dos níveis de adrenalina associado a um aumento prolongado dos níveis da aldosterona e da atividade do sistema renina-angiotensina. O aumento da aldosterona e da atividade do sistema renina-angiotensina pode atuar na compensação da hipotensão postural por meio da indução de vasoconstrição arterial periférica (ação na musculatura lisa vascular) e pelo aumento da volemia por meio da reabsorção de sal e água pelos túbulos renais. Segundo Hoffman et al.25, a adrenalina agiria tanto nos adrenoceptores alfa-2 e beta-2 (receptores humorais) como nos adrenoceptores alfa-1 e beta-1 (receptores neuronais). Dessa forma, a adrenalina exerceria um efeito modulador significativo na frequência cardíaca para compensar a hipovolemia ortostática. Por outro lado, quando ocorre um aumento da pressão arterial, a inibição do sistema simpático diminui a ativação de seus neurônios, diminuindo também a liberação de noradrenalina.

Independentemente do órgão que inervam, as vias eferentes simpáticas apresentam uma atividade de base contínua (tônus simpático), que pode variar conforme modificações da respiração e da pressão arterial. Mesmo quando os níveis pressóricos estão normais durante o repouso, alguns barorreceptores enviam estímulos continuamente para o NTS, que por sua vez ativa as fibras excitatórias que se dirigem para o núcleo ambíguo e dorsal do vago. A ativação parassimpática diminui a frequência cardíaca. Outros barorreceptores podem permanecer inativos no repouso e só funcionam quando ocorre distensão arterial¹⁷ após o aumento dos níveis pressóricos.

Além de ser responsável por controlar as flutuações da pressão arterial, o SNA também promove os ajustes pressóricos necessários para diferentes situações como a alimentação e o exercício (por meio da ativação de barorreceptores e quimiorreceptores periféricos e centrais sensíveis a hipóxia e hipercapnia), estresse emocional como o medo e variações ambientais (ajustes relacionados à termorregulação)¹⁷.

A ação do sistema vagal sobre o coração é imediata, enquanto a da via simpática leva 2 a 3 segundos para começar. Essas vias eferentes relacionadas ao arco barorreflexo, além de atuarem no controle em curto prazo das variações da pressão arterial, exercem influência no fluxo sanguíneo das artérias renais, na reabsorção de sódio nos túbulos renais e na secreção de renina, agindo também no controle em longo prazo da pressão arterial¹⁷.

Segundo McHugh et al.²⁶, osmoceptores localizados no trato gastrintestinal e no sistema portal também poderiam contribuir para o controle da pressão arterial através de vias do sistema simpático.

Existem vários mecanismos de síncope. Independentemente da causa, a síncope ocorre por conta do comprometimento de alguma dessas vias do sistema nervoso autônomo.

Classificação das síncopes (European Society of Cardiology²)

A causa mais comum é a neurogênica ou reflexa, responsável por 60% das síncopes. A hipotensão ortostática é responsável por 15% dos casos. A terceira causa é a cardíaca, sendo 10% por arritmias e 5% decorrentes de alterações estruturais. Apesar de toda a investigação, cerca de 10% dos casos ficam sem diagnóstico.

Independentemente da origem da síncope, todas elas são causadas por hipofluxo cerebral, seja em função da diminuição do débito cardíaco ou pela diminuição da resistência periférica.

Síncope neurogênica ou reflexa

Segundo o estudo Framingham, a síncope reflexa é a causa mais comum de síncope⁵. Acreditava-se que o mecanismo da síncope neurogênica estivesse relacionado a uma vasodilatação sistêmica causada por uma diminuição da resistência vascular periférica, que ocorreria em razão do comprometimento da atividade simpática²⁷. Estudos com microneurografia do nervo fibular para avaliação da atividade simpática nos testes de inclinação, contudo, evidenciaram que o comprometimento da atividade simpática nem sempre é um pré-requisito para a síncope, apesar de os pacientes apresentarem queda da pressão arterial²⁸.

Segundo Moya et al.2, a síncope reflexa representa um grupo heterogêneo de condições nas quais se observa um comprometimento intermitente dos reflexos cardiovasculares que controlam a pressão arterial em resposta a um determinado estímulo, resultando em vasodilatação arterial e/ou bradicardia. Existiriam três mecanismos na síncope neurogênica: cardioinibitória, quando predominam a bradicardia ou assistolia; vasodepressora, quando predomina a hipotensão arterial em decorrência da perda do tônus vasoconstritor compensatório; e tipo misto, quando ambos os mecanismos estão presentes. Segundo van Dijk e Wieling²⁹, o mecanismo cardioinibitório estaria relacionado a um aumento da ação vagal sobre o nó sinusal. Em alguns pacientes, essa cardioinibição pode causar assistolia de pelo menos 40 segundos; geralmente, iniciada de modo abrupto e promovendo queda na pressão arterial, mesmo com o tônus vascular preservado. A diferença de pressão entre a aorta e o átrio direito por conta da estimulação vagal promove um deslocamento de sangue do primeiro para o segundo, o que continua determinando uma queda progressiva da pressão arterial; em consequência, ocorre uma diminuição da perfusão cerebral e desencadeia-se a síncope.

Em relação ao mecanismo vasodepressor, inicialmente acreditava-se que seria originado por um comprometimento das vias simpáticas que não promoveriam o aumento do tônus vasoconstritor compensatório logo após o indivíduo ficar em pé. Fu et al.³⁰, entretanto, evidenciaram que o mecanismo da síncope neurogênica é mais complexo, podendo variar de um paciente para o outro. Esses autores, avaliando indivíduos com síncope ou pré-síncope neurogênica, observaram que em 64% dos pacientes a síncope foi causada por uma diminuição moderada do débito cardíaco associada à vasodilatação periférica. Nos outros casos (36%), observou-se queda significativa do débito cardíaco relacionada à diminuição da frequência cardíaca, mas sem modificação da resistência vascular periférica. Todos os pacientes com síncope neurogênica apresentaram queda moderada a significativa do débito cardíaco, 1 a 2 minutos antes da síncope. O principal mecanismo implicado na queda do débito cardíaco seria a diminuição da frequência cardíaca, mas também a diminuição do retorno venoso poderia contribuir com esse processo. Nesse estudo, a diminuição da atividade simpática só foi observada tardiamente, depois do início da hipotensão arterial e imediatamente antes da síncope. Fu et al.30 concluiriam que nesse estudo o comprometimento da resposta barorreflexa e da vasoconstrição simpática não foram a causa principal da síncope neurogênica. Segundo van Dijk e Wieling™, a resposta barorreflexa ao invés de compensar a queda da pressão arterial, pioraria ainda mais, diminuindo a frequência cardíaca e a pressão arterial.

Avaliando a atividade simpática com estudos de microneurografia do nervo fibular durante o teste de inclinação (teste tilt-table), Mosquerda-Garcia et al.27 observaram que pacientes com síncope apresentavam uma diminuição paradoxal na resposta compensatória simpática, que deveria ocorrer logo depois da mudança da posição supina para a fase de inclinação. Após alguns minutos, observou-se uma diminuição progressiva da atividade simpática até quase o silêncio elétrico, quando o paciente apresentava a síncope. Nesses pacientes, foi observada a correlação da diminuição da pressão arterial com a diminuição da atividade simpática, mas esses achados não foram observados em todos os pacientes com síncope neurogênica. No estudo de Vaddadi et al.28, que incluiu 18 pacientes com síncope reflexa, não se observou comprometimento na atividade simpática durante o teste de inclinação, mesmo após a síncope (10 deles foram monitorizados nesse período e em 9 pacientes a função simpática estava preservada). O padrão hemodinâmico da síncope reflexa foi principalmente do tipo misto (bradicardia associada a hipotensão arterial) nesses pacientes. Provavelmente, outros mecanismos, além da disfunção simpática, estiveram envolvidos na gênese da síncope nessa população. Fu e Levine31 descreveram um subgrupo de mulheres jovens com síncope que não apresentou alteração na atividade simpática, embora tivessem aumento marcante dos níveis plasmáticos de adrenalina. Esses autores acreditam que uma ativação dos receptores beta-2- -adrenérgicos pela adrenalina poderia causar uma diminuição da resistência vascular periférica, mesmo na ausência de uma inibição simpática, podendo contribuir para a ocorrência de síncope em mulheres jovens antes da menopausa. É importante ressaltar que os estudos com microneurografia são realizados na musculatura esquelética. É possível que, se pudéssemos monitorizar a atividade simpática renal ou cardíaca, os resultados fossem diferentes.

Jardine et al.³² acreditam que em pacientes com síncope vasovagal o ortostatismo causaria diminuição do retorno venoso, em parte, por sequestro de sangue nos membros inferiores e, principalmente, pelo acúmulo de sangue na circulação renal, esplâncnica e torácica associado à hiperventilação, que diminuiria a autorregulação cerebral. Isso levaria a hipotensão arterial que não conseguiria ser corrigida pela resposta barorreflexa.

Em outro estudo, Vaddadi et al.33 descreveram dois grupos de pacientes com síncope vasovagal: um com a pressão arterial sistólica basal na posição supina normal acima de 100 mmHg e outro com a pressão arterial sistólica baixa entre 70 e 100 mmHg. Esses autores avaliaram a resposta simpática por meio da microneurografia do nervo fibular, assim como a liberação de noradrenalina nos pacientes com síncope vasovagal, comparando com um grupo-controle durante o teste de inclinação. Os pacientes com pressão sistólica normal apresentaram resposta simpática normal. Já o grupo com pressão sistólica baixa apresentou resposta simpática aumentada em relação ao grupo-controle. Esses pacientes foram submetidos a estudos com radioisótopos para avaliar a liberação de noradrenalina no teste de inclinação. Ao contrário do que seria esperado, nenhum dos grupos com síncope vasovagal apresentou aumento da liberação da noradrenalina durante a fase de inclinação como o grupo-controle. Nesse mesmo estudo, Vaddadi et al.33 fizeram biópsia de veias subcutâneas e quantificaram a concentração de tirosina hidroxilase, enzima responsável pelo controle de produção da noradrenalina e da NET, proteína transportadora de noradrenalina. Após o estímulo simpático, a noradrenalina é liberada para agir nas arteríolas e vênulas. A NET é responsável pela recaptação de 60 a 95% da noradrenalina liberada e a traz de volta para dentro do neurônio. O restante cai na corrente sanguínea e pode ser detectado pelos estudos com noradrenalina marcada com radioisótopos.

Esses autores observaram que o grupo com síncope vasovagal com pressão sistólica baixa apresentava uma diminuição tanto da concentração da tirosina hidroxilase como da NET. A diminuição dos níveis da tirosina hidroxilase diminuiria a síntese da noradrenalina, mas a diminuição da NET deveria aumentar a sua biodisponibilidade, todavia isso não aconteceu, provavelmente em razão de uma expressão diminuída dessa enzima. Já os pacientes com pressão sistólica normal apresentam uma expressão aumentada da NET, o que aumentaria a recaptação da noradrenalina, diminuindo a sua ação sobre as arteríolas. Acredita-se que essas alterações das proteínas responsáveis pela produção e recaptura da noradrenalina possam representar um dos mecanismos envolvidos na gênese da síncope vasovagal; seria reduzida, assim, a vasoconstrição compensatória ortostática, predispondo a hipotensão postural e síncope.

Em alguns casos, por causa do comprometimento das vias eferentes do barorreflexo, mesmo após o indivíduo se deitar, a frequência cardíaca e a pressão arterial podem continuar diminuindo por alguns segundos. Isso não ocorre na síncope por hipotensão postural. De modo geral, a síncope reflexa é sempre de curta duração e autolimitada³⁴.

Portanto, mecanismos cardioinibitórios com diminuição do débito cardíaco por bradicardia e diminuição da contratilidade do miocárdio, associada ou não a vasodilatação arterial causada pela diminuição da resistência vascular periférica por alteração da atividade simpática eferente (por sequestro de sangue em circulação esplâncnica, renal e também em membros inferiores), podem estar envolvidos. Alteração nos níveis de adrenalina e noradrenalina, vasodilatação mediada por ativação dos receptores adrenérgicos e/ou mecanismos humorais também podem contribuir para a gênese da síncope reflexa ou neurogênica. Todo esse processo leva a diminuição da pressão arterial, diminuição da perfusão cerebral e síncope.

A presença de um fator desencadeante é a característica da síncope neurogênica ou reflexa.

Existem três tipos2:

- Vasovagal é a mais frequente.
- 2. Hipersensibilidade do seio carotídeo.
- 3. Síncope situacional.

Os três tipos de síncopes são diferenciados de acordo com o fator desencadeante. Esses fatores podem ser originados por estímulos centrais ou periféricos: os centrais seriam dor, estresse emocional e pânico por ver sangue; os periféricos seriam ficar em pé por muito tempo e estimulação do seio carotídeo. As vias aferentes são complexas e somente algumas são bem estabelecidas, como a massagem do seio carotídeo na hipersensibilidade carotídea. A síncope reflexa geralmente é precedida por sintomas prodrômicos como palidez, sudorese, náusea e desconforto abdominal que ocorrem 1 minuto ou mais antes da perda de consciência. Nesse tipo de síncope, a duração da perda de consciência costuma ser muito rápida, em torno de 20 segundos, mas pode ter duração de alguns minutos². Geralmente, o indivíduo recupera a consciência sem nenhum prejuízo das funções cognitivas. Pacientes idosos, entretanto, podem apresentar amnésia transitória.

Síncope vasovagal

Pode ser desencadeada por estresse emocional como medo e ansiedade, por dor intensa ou estresse ortostático (quando o paciente fica em pé). A causa vasovagal é a síncope mais frequente em jovens. Sheldon et al. 35 descreveram pacientes que apresentaram a primeira síncope aos 13 anos, embora essa predisposição possa permanecer por décadas 36. Na síncope vasovagal ortostática, após um tempo prolongado na posição em pé, vai ocorrendo uma modificação progressiva da pressão e do volume intravascular dos vasos do tórax e do abdome que não seriam compensados pelas vias eferentes do sistema barorreflexo. Na fase inicial, o paciente pode apresentar náusea, sudorese e palidez, como se fosse uma ativação da resposta

autonômica. Depois de 10 a 20 segundos, ocorre uma diminuição muito rápida da frequência cardíaca e da pressão arterial e provoca-se a síncope²⁹. Nos casos desencadeados por emoções ou pelo estresse da possibilidade da venopunção ou de ver sangue, o paciente pode começar a hiperventilar e a variação da pCO₂ poderia ativar quimiorreceptores que fazem parte do sistema barorreflexo. Esses pacientes seriam mais sensíveis à hiperventilação²⁹.

Síncope por hipersensibilidade do seio carotídeo

A síncope por hipersensibilidade do seio carótido é mais frequente em idosos. Geralmente, não há sintomas prodrômicos (93% dos casos) e pode ser causa de fraturas após queda. Pacientes idosos que apresentaram quedas ou síncope sem causa aparente ou após virar o pescoço devem ser investigados^{37,38}. A hipersensibilidade carotídea foi diagnosticada em 14 a 54% dos casos de síncope de causa desconhecida³⁹.

Alguns pacientes apresentaram a síncope após fator mecânico local como apertar uma gravata, mas geralmente ela ocorre sem nenhum fator externo. A síncope por hipersensibilidade carotídea pode estar associada a hipertensão arterial sistêmica, diabete melito e doença coronariana aterosclerótica⁴⁰. O mecanismo fisiopatológico ainda não foi totalmente esclarecido. Acredita-se que mecanismos centrais e periféricos possam estar envolvidos, como alterações nas respostas dos alfa-adrenorreceptores centrais³⁹.

Normalmente, a massagem do seio carotídeo causa um aumento da pressão arterial que desencadeia mecanismos cardioinibitórios e vasodepressores para tentar diminuir a pressão arterial e manter constante o fluxo sanguíneo cerebral. Provavelmente, uma resposta barorreflexa exacerbada seria a causa desse tipo de síncope. Para o seu diagnóstico, os pacientes são submetidos a massagem do seio carotídeo. Segundo a European Society of Cardiology, para o diagnóstico da hipersensibilidade do seio carotídeo é necessário que o paciente apresente a síncope na presença de assistolia por tempo ≥ 3 segundos (forma cardioinibitória) ou hipotensão arterial com queda da pressão sistólica ≥ 50 mmHg (forma vasodepressora) causada pela massagem carotídea^{2,41}. Existem formas mistas nas quais os pacientes apresentam ambas as respostas^{2,41}, mas para o diagnóstico de certeza das formas mistas seria necessário repetir a manobra após normalização da frequência cardíaca com infusão de atropina ou implantação de marca-passo temporário para evitar que a assistolia contribuísse para a queda da pressão arterial. A compressão do globo ocular também poderia causar um aumento da resposta vagal e desencadear um fenômeno cardioinibitório.

Segundo Tan et al.³⁹, existem indivíduos idosos com hipersensibilidade carotídea que são assintomáticos. Esses autores monitorizaram por meio do Doppler transcraniano pacientes idosos com síncope e compararam com pacientes com mais de 65 anos assintomáticos (com ou sem hipersensibilidade carotídea). A monitorização cerebral foi feita antes e depois de os pacientes serem submetidos a hipotensão arterial induzida. Observaram que aqueles com antecedente de síncope apresentavam comprometimento da autorregulação cerebral, além de menores valores de fluxo sanguíneo cerebral na fase de hipotensão arterial induzida em comparação ao grupo assintomático com hipersensibilidade carotídea. Os autores concluem que a perda da autorregulação cerebral representaria um mecanismo importante, fazendo parte de uma disautonomia generalizada nos pacientes sintomáticos desse estudo. Esse achado poderia explicar, em parte, por que somente pacientes com síncope cardioinibitória ou mista se beneficiariam do implante de marca-passo.

Síncope situacional

Pode ser desencadeada por micção, evacuação, tosse, espirro, deglutição, exercício físico, dor abdominal e pode ocorrer após uma refeição farta.

Geralmente, o evento desencadeante provoca uma diminuição da frequência cardíaca e/ou diminuição da resistência vascular periférica, que causam queda da pressão arterial com consequente hipofluxo cerebral. Nos casos de síncope desencadeada pela tosse ou dos sopradores de trompete, pode ocorrer também uma obstrução temporária do retorno venoso por conta do aumento da pressão intratorácica, que pode contribuir para a hipoperfusão cerebral. Seus mecanismos, no entanto, não são totalmente conhecidos⁴².

Independentemente do tipo de síncope reflexa, a anamnese é muito importante para o diagnóstico. Características clínicas como a ocorrência de pródromos e fatores desencadeantes na ausência de doença cardíaca são importantes para o diagnóstico.

Hipotensão ortostática

Esse tipo de síncope ocorre principalmente em idosos. É raro antes dos 40 anos. Pode ocorrer em pacientes hipertensos que usam diuréticos e vasodilatadores e em doenças degenerativas como a doença de Parkinson. A taxa de prevalência varia conforme o estudo entre 5 e 30%⁴³. No estudo de Rafanelli et al.⁴⁴, a frequência de hipotensão ortostática aumentou com a idade, chegando a 24,3% na oitava década e 30,9% na nona década. Nessa população, observou-se uma maior frequência de hipertensão arterial sistêmica, diabete melito, veias varicosas e uso de drogas hipotensoras.

Esse tipo de síncope é causado por uma falência do sistema nervoso autônomo para compensar a hipotensão ortostática. Assim, quando o indivíduo fica em pé, ocorre sequestro de sangue na circulação abdominal e nos membros inferiores (cerca de 300 a 800 mL), com diminuição do retorno venoso para o coração, diminuindo assim o volume do débito cardíaco em torno de 20%, levando a hipotensão arterial, hipofluxo cerebral e síncope^{45,46}. A hipotensão ortostática seria causada por

uma queda excessiva do débito cardíaco ou por uma alteração do mecanismo de vasoconstrição arterial reflexa compensatória após a queda da pressão arterial, que comprometeria a resposta de aumento da resistência vascular periférica. Acredita-se que um comprometimento na liberação da noradrenalina pelos neurônios simpáticos vasomotores possa estar envolvido na gênese da hipotensão ortostática^{46,47}.

A hipotensão ortostática clássica caracteriza-se por uma queda sustentada da pressão arterial sistólica de pelo menos 20 mmHg ou da diastólica de 10 mmHg em até 3 minutos após o indivíduo ficar em pé ou durante o teste de inclinação^{2,46}. Em pacientes hipertensos que têm uma pressão arterial sistólica maior que 160 mmHg na posição deitada, deve-se considerar uma queda de 30 mmHg em relação à pressão arterial sistólica inicial. Alguns pacientes podem relatar os sintomas pré-síncope somente depois dos 3 minutos e outros podem começar a apresentá-los com quedas menores da pressão arterial.

O paciente pode apresentar sudorese, tontura, visão borrada e síncope decorrente de queda progressiva da pressão arterial⁴⁶. Outros sintomas que os pacientes relatam ao ficar muito tempo em pé são: cansaço; fraqueza muscular; alterações cognitivas; dores nas pernas; dispneia ortostática; e desconforto na cabeça, pescoço, ombros e na região torácica, como se fosse uma angina⁴⁷. Esses sintomas pioram em dias quentes, se o paciente está com febre, se ele ficar muito tempo em pé, após refeições fartas e ricas em carboidratos ou após ingestão de álcool e às vezes logo pela manhã, pois alguns pacientes apresentam aumento da diurese noturna associado a uma redistribuição do volume intravascular e podem ter a síncope logo após se levantar da cama⁴⁷.

Alguns desses pacientes apresentam hipertensão arterial na posição supina (pressão arterial sistólica > 180 mmHg e pressão arterial diastólica > 110 mHg) por conta da perda da capacidade de controle das flutuações da pressão arterial 46,48. Quando um paciente com hipotensão ortostática apresenta a síncope, acaba deitando e imediatamente recupera a consciência, em razão do aumento do fluxo sanguíneo cerebral.

Segundo Moya et al.2, existem três formas de hipotensão ortostática:

1. Hipotensão ortostática de forma clássica: ocorre uma diminuição da pressão sistólica ≥ 20 mmHg e da pressão diastólica ≥ 10 mmHg em até 3 minutos após o paciente ficar em pé ativamente (avalia-se inicialmente o paciente na posição deitada e depois pede-se ao paciente que se levante) ou durante o teste de inclinação. Nesse tipo de hipotensão ortostática, a queda da pressão arterial só é compensada se o paciente fizer alguma intervenção como exercício físico ou se ele se deita ou senta. O paciente pode queixar-se de tontura, fadiga, fraqueza, embaçamento visual ou palpitações causados pela hipotensão arterial, e raramente apresentam síncope. Ocorre principalmente em pacientes idosos, em situações de desidratação, pacientes que usam vasodilatadores ou diuréticos ou que apresentam falência autonômica primária

pura, doença de Parkinson, atrofia de múltiplos sistemas⁴⁹ e outras doenças que podem cursar com disautonomia. Seria causado pelo comprometimento da resposta de aumento da resistência vascular periférica, que resultaria em um acúmulo de sangue nos membros inferiores e na circulação abdominal e depleção do volume intravascular que não seriam compensados pelos ajustes do sistema nervoso autônomo.

- Hipotensão ortostática inicial caracteriza-se por uma queda acentuada da pressão arterial (pressão sistólica > 40 mmHg e/ou pressão diastólica > 20 mmHg) imediatamente após o paciente ficar em pé (após 15 segundos). O sistema nervoso autônomo começa a atuar e compensa rapidamente essa alteração. Em poucos segundos, ocorre a normalização dos níveis pressóricos de forma espontânea, mesmo que o paciente permaneça em pé. Por isso, a duração dos sintomas como escurecimento visual ou tontura e da hipotensão arterial é de curta duração (< 30 segundos). Ocorre geralmente em pacientes mais jovens emagrecidos, com astenia ou pacientes idosos usando drogas alfabloqueadoras como a doxazosina. Seria causada por uma resposta de ajuste inadequada transitória entre a queda do débito cardíaco e o aumento da resistência vascular periférica^{2,47}.
- Hipotensão ortostática tardia ou progressiva: a queda de pressão arterial ocorre de forma lenta e progressiva depois que o indivíduo fica em pé provavelmente por uma diminuição progressiva do retorno venoso (que diminui o débito cardíaco) associada ao comprometimento dos mecanismos compensatórios do sistema nervoso autônomo (comprometimento da capacidade de vasoconstrição) em indivíduos idosos. Os pacientes apresentam um pródromo mais prolongado que a forma clássica, podendo atingir até 30 minutos com escurecimento visual, tontura, sudorese, dor cervical, dor precordial antes de apresentar a síncope. Ocorre em pacientes idosos geralmente com uso de drogas hipotensoras ou diurético ou com doenças como Parkinson. Esses pacientes não apresentam bradicardia associada como ocorre em pacientes com síncope vasovagal.

Manobras como cruzar as pernas e contrair a musculatura das pernas podem ser manobras úteis para evitar a perda de consciência.

A hipotensão ortostática ocorre mais em idosos, pois esses pacientes podem apresentar alteração da resposta barorreflexa por conta da idade e comprometimento da resposta vasoconstritora em razão da idade, da alteração da função miocárdica e de insuficiência vascular periférica, e frequentemente usam medicações vasodilatadoras ou diuréticos e podem ficar desidratados ou desnutridos^{46,47}. Também ocorre em pacientes com:

■ Disautonomia primária: doença de Parkinson, atrofia de múltiplos sistemas (síndrome de Shy-Drager, atrofia olivopontocerebelar e degeneração nigroestriatal), demência de corpos de Lewy, falência autonômica primária pura. Foram descritos pacientes com tumores de fossa posterior, síndrome de Wernicke-Korsakoff e leucodistrofia autossômica dominante de início na idade adulta⁴⁶. Calcula-se que 16 a 58% dos pacientes com doença de Parkinson e 30 a 50% dos pacientes com demência de corpos de Lewy apresentem hipotensão postural ortostática⁴⁶. Ela foi descrita em 75% dos pacientes com atrofia de múltiplos sistemas e em 100% dos pacientes com falência autonômica primária pura. Acredita-se que os agregados de alfa-sinucleitina presentes em doença de Parkinson, demência de corpos de Lewy, atrofia de múltiplos sistemas e disautonomia pura possam estar envolvidos na gênese da hipotensão ortóstatica nesses pacientes^{46,50}. Estudos cintilográficos mostraram a presença de alteração da inervação simpática cardíaca em pacientes com doença de Parkinson e demência de corpos de Lewy⁴⁶.

A falência autonômica primária pura é uma doença de evolução progressiva e lenta, que se caracteriza por hipotensão postural grave associada a alteração gastrintestinal, hipertensão arterial supina e níveis plasmáticos de noradrenalina muito baixos.

Na doença de Parkinson, pode ocorrer comprometimento da inervação simpática cardíaca associado a ativação inadequada das vias noradrenérgicas e alteração da resposta barorreflexa^{48,51}. Por isso, além da hipotensão postural, geralmente os pacientes não apresentam a resposta compensatória de aumento da frequência cardíaca. A hipotensão ortostática pode ser sintomática em pelo menos 20% dos pacientes parkinsonianos⁵¹. Pacientes assintomáticos podem apresentar sintomas na vigência de causas não neurogênicas, como desidratação, uso de diuréticos ou outras medicações hipotensoras:

- Disautonomia secundária 46,49: ocorre com diabete melito, amiloidose, lesões da medula espinal (tetraplegia por lesão traumática, degeneração subaguda combinada, esclerose múltipla, siringomielia, tumores medulares), neuropatias autonômicas agudas como polirradiculoneurite axonal, ganglionopatias autoimunes, neuropatias autonômicas paraneoplásicas, botulismo e porfiria, neuropatias induzidas por drogas, neuropatias associadas a vasculites sistêmicas como síndrome de Sjögren, neuropatias infecciosas como pelo vírus do HIV e na doença de Lyme, e neuropatias familiares como Riley-Day.
- Desidratação marcante causada por diarreia, vômitos e ingestão inadequada de líquidos em dias quentes ou hemorragias.
- Uso de medicações como betabloqueadores, diuréticos, vasodilatadores, uso abusivo de álcool, medicações para hiperplasia prostática e antiparkinsonianos⁴⁶.

Síndrome da taquicardia postural ortostática

Segundo Moya et al.², a síndrome de taquicardia postural ortostática também é considerada uma síndrome de intolerância ortostática. A síndrome da taquicardia postural ocorre geralmente em mulheres jovens. Em vez de hipotensão arterial, esses pacientes apresentam taquicardia quando ficam em pé. Por definição, os pacientes apresentam aumento > 30 bpm em relação à frequência cardíaca basal ou manutenção da frequência cardíaca > 120 bpm com instabilidade da pressão arterial após permanecerem 10 minutos em pé. Ocorre hipoperfusão cerebral como na hipotensão ortostática e geralmente o paciente se queixa de palpitações, tontura, fadiga e cansaço causado pelo ortostatismo. Raramente ocorre a síncope. Alguns pacientes apresentam intolerância ao exercício ou fadiga intensa mesmo nas atividades diárias. Segundo Freeman et al.⁴⁷, em paciente mais jovens entre 12 e 19 anos o incremento da frequência cardíaca deveria ser de pelo menos 40 bpm. Seu mecanismo ainda não foi totalmente esclarecido. Pode estar associado a infecções virais, síndrome da fadiga crônica e neuropatia disautonômica. Em alguns pacientes, foi observada a presença de desnervação simpática em membros inferiores, um estado hiperadrenérgico associado ou não a alteração da NET²¹.

Síncope cardiogênica

As causas cardiogênicas representam a segunda etiologia mais frequente de síncope e podem estar associadas a arritmias ou alterações estruturais². Em relação às arritmias cardíacas, tanto as bradicardias como as taquiarritmias podem ser causa de síncope.

Deve-se suspeitar de síncope de causa cardíaca quando o paciente descreve palpitações precedendo a síncope, quando ela ocorre na posição supina ou durante o exercício, ou quando o eletrocardiograma de repouso já evidencia alterações, pacientes com história prévia de miocardiopatia ou antecedente familiar de morte súbita.

 Arritmias cardíacas: segundo a European Society of Cardiology, as arritmias que podem predispor a síncope são²:

A. Bradicardia: algumas bradicardias predispõem ao aparecimento de taquicardias ventriculares polimórficas, como doença do nó sinusal (bloqueio sinoatrial, síndrome bradicardia-taquicardia), bloqueio atrioventricular (bloqueio tipo Mobitz II e bloqueio atrioventricular completo) e mau funcionamento de implantes como marca-passo.

B. Taquicardia: taquicardia supraventricular como fibrilação atrial, taquicardia ventricular idiopática ou secundária a lesões estruturais ou canalopatias como síndrome do QT longo⁵² e síndrome de Brugada (bloqueio de ramo direito com elevação do segmento ST nas derivações V1 e V2).

C. Taquicardia ou bradicardia induzidas por drogas como antiarrítmicos, alguns vasodilatadores, psicotrópicos.

O principal mecanismo da síncope por arritmia cardíaca está relacionado a síndrome de baixo débito. Outros fatores, entretanto, podem estar associados, como alteração da resposta reflexa dos barorreceptores e hipotensão ortostática induzida por algumas arritmias².

2. Lesões estruturais do coração^{2,53}: por conta de uma obstrução mecânica, ocorre uma incompabitilidade entre a demanda do indivíduo e o débito cardíaco. Portanto, a hipoperfusão cerebral ocorre geralmente por mecanismo hemodinâmico, embora em alguns casos um comprometimento das vias autonômicas também possa estar envolvido. Por esse motivo, a síncope cardíaca estrutural ocorre durante o exercício e pode ser precedida por palpitações. São exemplos de causas estruturais: valvopatias como estenose mitral, estenose aórtica e disfunções de próteses valvares, tumores como mixoma atrial, miocardiopatia hipertrófica, infarto agudo do miocárdio, pericardite com tamponamento ou doenças coronarianas congênitas.

Outras causas seriam: hipertensão pulmonar em razão de tromboembolismo pulmonar e dissecção da aorta.

As doenças cardiovasculares podem ser acompanhadas por uma ineficiente modulação barorreflexa, que pode causar uma ativação adrenérgica cardíaca crônica e comprometer os mecanismos compensatórios da hipotensão arterial. A síncope cardíaca pode ser multifatorial, inclusive com a combinação de alterações estruturais com arritmias.

A maior parte das causas de síncope tem um bom prognóstico, mas os casos de taquicardia ventricular com comprometimento do ventrículo esquerdo e insuficiência cardíaca⁵⁴ ou as canalopatias estão associados a maior mortalidade (morte súbita). Esses pacientes devem fazer um estudo eletrofisiológico para avaliar a necessidade de colocar implantes como desfibriladores ou terapia ablativa.

Causas raras de síncope

O fenômeno de roubo da artéria subclávia é observado quando ocorre síncope associada a vertigem e nistagmo após exercício intenso do braço em pacientes com estenose grave da artéria subclávia⁵⁵.

Avaliação de pacientes com síncope

Conforme já discutido, a síncope tem várias causas. Uma investigação criteriosa é necessária, já que doenças graves como arritmia ventricular podem se manifestar desse modo. Para tanto, é importante realizar anamnese detalhada e exame físico cuidadoso que deve incluir a aferição da pressão arterial na posição deitada e na posição em pé após 3 minutos, bem como a realização de alguns exames laboratoriais, como eletrocardiograma².

Anamnese clínica

A anamnese deve avaliar^{2,56,57}:

A situação que precedeu a síncope:

A. Posição: se ocorreu após o paciente ficar em pé parado por alguns minutos ou após se levantar tendo ficado sentado por tempo prolongado, sugere síncope vasovagal. Síncope após se levantar da posição supina pode ocorrer tanto no tipo vasovagal como na hipotensão ortostática, mas se a perda de consciência ocorreu em menos de 30 segundos após a mudança postural, sugere hipotensão ortostática. A história típica da síncope por hipotensão ortostática é a do paciente que perde a consciência após alguns passos em direção ao banheiro. Síncope na posição supina sugere causa cardíaca.

B. Atividade: se em repouso (cardíaca), após mudança postural (vasovagal ou hipotensão ortostática), durante ou após exercício físico (cardíaca ou vasovagal), durante ou imediatamente após a micção, evacuação ou tosse (reflexa situacional).

C.Fatores desencadeantes: se a síncope ocorreu após episódio de dor, pânico por ver sangue, procedimentos médicos ou ficar em pé parado por tempo prolongado, ficar em um local muito quente ou síncope pós-prandial (vasovagal).

2. Sintomas prodrômicos: na síncope vasovagal, a duração dos sintomas prodrômicos geralmente é menor que 1 a 2 minutos ou pode estar ausente. O paciente pode apresentar sintomas de fraqueza muscular e embaçamento visual causado pela hipotensão arterial progressiva. Sensação de calor é causada pela vasodilatação paradoxal súbita e sudorese e palidez, pelas respostas reflexas compensatórias. Náusea e vômitos estão relacionados a respostas vagais somáticas⁵⁷. A hipotensão ortostática e a síncope por arritmia cardíaca geralmente têm pouco ou nenhum sintoma prodrômico⁵⁷. Na síncope cardíaca, alguns pacientes podem relatar palpitações.

3. Sempre que possível, deve-se tentar obter informações com uma testemunha: como foi a perda de consciência, se o paciente ficou pálido (vasovagal) ou cianótico (causa cardíaca ou convulsão), se teve movimentos tônico-clônicos (convulsão), mordedura de língua (convulsão), duração da síncope, alteração respiratória.

- 4. Período pós-sincopal: náusea, confusão mental, cansaço, dores musculares, dor precordial ou palpitações, liberação esfincteriana. Na síncope vasovagal, geralmente, o paciente pode apresentar confusão mental, mas por curto período de tempo, sentir-se exausto após a perda de consciência, ficar trêmulo, sentir náusea e mal-estar⁵⁷.
 - Idade de início da síncope.
- Dados de anamnese também podem diferenciar a epilepsia da síncope². Pacientes com convulsões epilépticas podem ter sensação de déjà-vu, sensação de estranheza, desconforto abdominal, sentir odor desagradável precedendo a perda de consciência. Na epilepsia, durante o período de inconsciência, o paciente pode apresentar rigidez muscular ou abalos musculares que geralmente são simétricos e síncronos e podem ter duração de alguns minutos, e às vezes os abalos musculares podem preceder o início da perda de consciência. Na síncope, o paciente fica hipotônico. Além disso, o paciente pode apresentar, durante a crise epiléptica, cianose por pausa respiratória, bem como mordedura de língua. No paciente com síncope, não ocorre alteração respiratória e o paciente fica pálido. O período de recuperação também costuma ser diferente. Na síncope, o paciente acorda imediatamente orientado temporal e espacialmente, enquanto na epilepsia o período pós-comicial geralmente é mais demorado, de mais que 5 minutos, e o paciente pode acordar confuso, sonolento e pode ter algum déficit neurológico focal transitório.

 Antecedente de arritmia cardíaca, diabete melito, doenças neurológicas como doença de Parkinson ou epilepsia, e uso de medicações como vasodilatadores arteriais, diuréticos, antiarrítmicos ou antidepressivos, ou álcool.

Antecedente familiar de morte súbita.

Exame físico

No exame físico, a propedêutica cardiovascular é muito importante para avaliar sinais de estenose aórtica grave, sinais de miocardiopatia, hipersensibilidade carotídea e hipotensão ortostática.

Às vezes, mesmo com uma anamnese cuidadosa é difícil diferenciar um quadro psicogênico de uma síncope. Geralmente, nos casos psicogênicos, a perda de consciência não é presenciada, a duração é mais prolongada, é recorrente e raramente está associada a trauma.

Exames diagnósticos

Todo paciente com síncope deve realizar um eletrocardiograma de repouso.

O eletrocardiograma pode evidenciar alterações no sistema de condução como bloqueio tipo Mobitz II ou bloqueio sinoatrial, síndrome bradicardia-taquicardia, de repolarização ventricular, QT longo ou curto, alteração isquêmica, hipertrofia ventricular, arritmias, alterações compatíveis com síndrome de Brugada, miocardiopatia ventricular arritmogênica. Essas alterações podem sugerir a possibilidade de síncope cardíaca.

Segundo as Diretrizes da European Society of Cardiology², alguns casos de síncope podem ter um diagnóstico conclusivo após a avaliação clínica inicial e realização de eletrocardiograma. Esses pacientes poderiam dispensar a realização de exames adicionais:

A. Síncope neurogênica vasovagal clássica desencadeada por situações de estresse emocional (dor intensa, medo, procedimentos médicos invasivos, ver sangue) ou por estresse ortostático e precedida por sintomas prodrômicos como náusea, sensação de calor, escurecimento visual, tontura, fadiga, sudorese fria, embaçamento visual, sensação de que os sons estão distantes.

B. Síncope neurogênica situacional que ocorre durante ou logo após a micção, evacuação, tosse, riso, espirrar, tocar instrumentos de sopro.

C.Hipotensão ortostática: a síncope ocorre com o paciente na posição em pé e a hipotensão arterial pode ser documentada com a aferição da pressão arterial após o paciente ficar nessa posição por 3 minutos.

D.Síncope cardíaca causada por arritmia: bradicardia persistente < 40 bpm, episódios repetitivos de bloqueio sinoatrial, bloqueio atrioventricular de segundo grau tipo Mobitz II, bloqueio de ramo alternante direito e esquerdo, taquicardia ventricular ou supraventricular, episódios de taquicardia ventricular polimórfica não sustentada, intervalo QT longo ou curto, mau funcionamento de implantes como marca-passo e desfibrilador intracardíaco.

Nos pacientes com síncope cardíaca, medidas específicas são instituídas e exames cardiológicos são realizados a critério do cardiologista. Em cerca de 50% dos casos de síncope, não é possível chegar a um diagnóstico conclusivo, seja em razão da falta de fatores desencadeantes bem definidos ou da ausência de informações de como ocorreu o evento ou um eletrocardiograma não característico. Esses pacientes devem ser submetidos a uma investigação mais aprofundada para definir a etiologia da síncope.

Outros exames subsidiário indicados são:

- 1. Ecocardiograma transtorácico^{58,59}: permite avaliar a presença de alterações estruturais do coração como miocardiopatia hipertrófica ou estenose aórtica grave que possam provocar uma obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo. Pode identificar tumores como mixomas ou alterações no ventrículo direito como dilatação ou disfunção ventricular que possam ser causa de arritmia ventricular direita. Poderia evidenciar alterações sugestivas de pericardite com tamponamento cardíaco ou de tromboembolismo pulmonar como hipertensão pulmonar.
- 2. Teste de esforço em casos de síncope por esforço⁵⁸: esses pacientes devem realizar antes um ecocardiograma transtorácico para afastar alterações estruturais. Em pacientes coronariopatas, o teste de esforço poderia identificar se a síncope estaria associada a síndrome de baixo débito em decorrência do comprometimento da função sistólica causado por uma isquemia miocárdica induzida pelo esforço físico ou em decorrência de arritmias cardíacas.
- 3. Holter prolongado por 1, 2 ou até 7 dias: é importante no diagnóstico das arritmias cardíacas. Sua sensibilidade, entretanto, é baixa, uma vez que somente 4% dos pacientes apresentam sintomas durante a sua realização⁵⁹. Nos casos de investigação inicial negativa, deve-se prosseguir com a colocação de mecanismos de monitorização de eventos externos ou implantáveis de longa duração (looper).
- 4. Monitor de eventos cardíacos sintomáticos (looper) externo ou implantável: o monitor implantável é um dispositivo colocado no tecido subcutâneo com anestesia local, que permite a monitorização contínua ou pode ser disparado pelo paciente na ocorrência de um evento. Quando esses dispositivos são acionados pelo paciente, permitem uma gravação de 5 a 15 minutos após o evento. Alguns aparelhos mais modernos podem ser configurados de modo a serem acionados automaticamente em determinadas situações, como bradicardia grave ou arritmias complexas. Os aparelhos externos permitem uma monitorização de até 30 dias, enquanto a bateria dos dispositivos implantáveis pode ter duração de até 36 meses. A sensibilidade do looper de 30 dias é superior ao Holter, e até 64% dos pacientes podem ter resultados positivos.

Esses mecanismos permitiriam documentar a ocorrência de uma arritmia cardíaca no momento da recorrência da síncope, permitindo um tratamento específico.

5. Estudo eletrofisiológico: em casos selecionados, eletrodos são colocados em diferentes partes do coração (porção alta do átrio direito, na região do feixe de His, no seio coronariano, na ponta do ventrículo direito) através de um cateter via veia femoral. O estudo eletrofisiológico permite a avaliação elétrica basal nessas regiões e depois durante a estimulação elétrica cardíaca. Pode ser realizado em pacientes com suspeita de taquicardia ventricular sustentada ou taquicardia supraventricular, flutter atrial, taquicardia nodal atrioventricular reentrante que poderiam ter indicação de ablação ou implante de desfibrilador cardíaco interno⁶¹.

- Teste de massagem carotídea: massagem na bifurcação carotídea provoca diminuição da frequência cardíaca e queda da pressão arterial. Uma resposta exagerada com uma pausa ventricular > 3 segundos ou uma queda > 50 mmHg na pressão arterial sistólica confirma o diagnóstico de hipersensibilidade carotídea. É realizada massagem sequencial (frequência de 1,5 Hz), primeiro no seio carotídeo direito e depois no esquerdo na posição supina e depois na ereta ou na posição de inclinação de 60 a 70° em um período de 10 segundos. Durante todo o procedimento, o paciente deve ser monitorizado continuamente com eletrocardiograma e com aferição da pressão arterial. É muito raro ocorrer alguma complicação (0,29% dos pacientes apresentaram complicações neurológicas), mas pacientes com antecedente de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI), episódio isquêmico transitório, infarto agudo do miocárdio nos últimos 3 meses, com sopro carotídeo ou taquiarritmia ventricular não devem ser submetidos a esse procedimento diagnóstico de massagem carotídea².
- Teste de inclinação: esse exame vem sendo utilizado na investigação de síncope desde 198662. Deve ser realizado em pacientes com suspeita de síncope neurogênica que não foram confirmados pela anamnese. Após jejum de 4 horas, o paciente é monitorizado continuamente (aferição de pressão arterial, frequência cardíaca e eletrocardiograma) primeiro na posição supina com duração de pelo menos 5 minutos e depois na fase de inclinação em um ângulo de 60 a 80° por cerca de 35 a 45 minutos. O protocolo mais usado consiste em uma fase de posição supina seguido de uma fase inicial de inclinação de pelo menos 20 minutos sem medicação; depois, administra--se nitroglicerina sublingual ou infusão de isoproterenol (fase de sensibilização) e o paciente é monitorizado por mais 15 a 20 minutos. No Brasil, a nitroglicerina sublingual não é disponível e por isso a Sociedade Brasileira de Cardiologia estabeleceu o uso do dinitrato de isossorbida, 1,25 mg, sublingual como vasodilatador63. Raj et al.64 não recomendam que a fase de sensibilização seja feita de rotina, pois poderia diminuir a especificidade do teste. O resultado é considerado positivo se o paciente apresentar alterações hemodinâmicas compatíveis com a síncope neurogênica (hipotensão arterial associada ou não a diminuição da frequência cardíaca decorrente do comprometimento do sistema nervoso simpático e hiperatividade da resposta vagal) e o teste reproduzir os sintomas do paciente. Antes de se considerar um teste com resultado positivo, deve-se excluir causas cardíacas que possam interferir no resultado.

Moya et al. recomendam a realização do teste de inclinação em casos de síncope isolada de etiologia indeterminada que ocorreu em situação que poderia implicar alto risco de lesão corporal ou com implicações ocupacionais. Também deve ser realizado em casos de síncope recorrente na ausência de doença cardíaca ou em pacientes com doença cardíaca, mas com alterações que não poderiam ser causa de síncope (nível de evidência IB). Pode ser indicado também em casos nos quais a demonstração da mediação neural é importante (nível de evidência IC).

Eventualmente, pode ser solicitado nas seguintes situações (nível de evidência IIC):

A. Diagnóstico diferencial entre a síncope reflexa e a hipotensão ortostática: na fase de inclinação, observase hipotensão arterial e bradicardia na síncope reflexa e hipotensão arterial progressiva na hipotensão ortostática.

B. Diferenciar mioclonias da síncope de uma convulsão em um paciente com epilepsia.

 C. Avaliação de pacientes com quedas recorrentes de causa indeterminada.

D. Pacientes com síncopes recorrentes e doenças psiquiátricas: esses pacientes podem apresentar perda de consciência durante o teste na ausência de hipotensão arterial ou bradicardia.

A European Society of Cardiology² não recomenda a realização do teste de inclinação em pacientes com síncope vasovagal típica, mas segundo Macedo et al.,⁶³ nesses casos esse exame permitiria diferenciar o mecanismo da síncope:

- Tipo 1 ou mista (queda da pressão arterial seguida de queda da frequência cardíaca não abaixo de 40 bpm no momento da síncope).
- Tipo 2A ou cardioinibitória sem assistolia (queda da pressão arterial seguida de queda da frequência cardíaca < 40 bpm por mais de 10 segundos).
- Tipo 2B ou cardioinibitória com assistolia que tem duração de mais que 3 segundos e tipo 3 ou vasodepressora (queda da pressão arterial, mas a frequência cardíaca não cai mais que 10%).

O teste de inclinação é importante no diagnóstico de outras formas de disautonomia como a hipersensibilidade carotídea por meio da realização da massagem do seio carotídeo na posição supina e depois na fase de inclinação. Também auxilia no diagnóstico da resposta cronotrópica incompetente (não ocorre aumento da frequência cardíaca durante a fase de inclinação) e da síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS), com aumento excessivo da frequência cardíaca maior que 130 bpm, tanto no repouso como durante a fase de inclinação antes da síncope.

Na metanálise de Forleo et al. 65, observou-se uma baixa sensibilidade de 37% e uma alta especificidade de 96% nos protocolos de teste de inclinação passivo sem uso de medicações sensibilizadoras. A administração da nitroglicerina aumentou a sensibilidade para 66%, mas diminuiu a especificidade para 89%.

Complicações durante o teste de inclinação

Complicações são raras. Leman et al. 66 descreveram a ocorrência de fibrilação ventricular durante o teste de inclinação com uso de isoproterenol em uma paciente de 80 anos de idade com antecedente de infarto agudo do miocárdio. Essa paciente foi submetida ao cateterismo cardíaco, que evidenciou estenose grave da artéria circunflexa. Os autores recomendam que o teste de inclinação com o isoproterenol não deve ser realizado em pacientes de idade com antecedente de isquemia do miocárdio (Figuras 1 a 4). Outros exames diagnósticos que podem ser solicitados em pacientes com síncope seriam:

- Cineangiocoronariografia pode ser indicada em casos de suspeita de isquemia miocárdica².
- 2. Teste do adenosina trifosfato (ATP): esse teste consiste na administração intravenosa rápida (< 2 segundos) de 20 mg de ATP com o paciente monitorizado pelo eletrocardiograma na posição supina. Esse teste estaria indicado em pacientes com síncope de causa desconhecida. Uma resposta anormal seria a indução de bloqueio atrioventricular com assistolia ventricular > 6 segundos ou bloqueio atrioventricular com duração > 10 segundos, evidenciando que um bloqueio atrioventricular paroxístico pudesse ser a causa da síncope².
- Testes para avaliação do reflexo autonômico cardiovascular⁶⁷⁻⁶⁹:

A. Avaliação da frequência cardíaca e do intervalo R-R no eletrocardiograma em repouso para avaliar arritmias, alterações estruturais cardíacas, bem como disautonomias.

B. Avaliação da pressão arterial no membro superior medida na altura do coração em repouso na posição de decúbito horizontal e depois com o paciente em pé após 3 minutos.

C. Avaliação da frequência cardíaca durante os ciclos de inspiração e expiração profunda: geralmente, observa-se um aumento dos batimentos cardíacos durante a inspiração e uma diminuição na expiração. É realizado um cálculo da diferença entre a frequência cardíaca máxima e mínima observada durante a respiração profunda na frequência de 6 ciclos respiratórios por minuto: índice ou relação E/I. Uma alteração nesse índice poderia representar uma disfunção parassimpática^{67,68}.

 D. Avaliação da variação da frequência cardíaca após o paciente levantar-se ativamente e não passivamente com a maca de inclinação, pois esse movimento pode ativar vias estimuladas pela contração muscular que aumentariam o retorno venoso e a atividade simpática – é denominado índice 30:15. Nesse teste, inicialmente o paciente permanece em repouso por 5 minutos na posição supina e depois pede-se que ele fique em pé. O eletrocardiograma do paciente é analisado após esse movimento. Para o cálculo do índice 30:15 divide-se o valor do R-R mais longo nos primeiros 30 batimentos pelo valor do menor R-R nos primeiros 15 batimentos após o paciente ficar em pé. O índice 30:15 normal é maior que 1,04 e anormal, menor 1,0. Pode ocorrer uma variação conforme a idade: entre 10 e 29 anos > 1,17, entre 30 e 49 anos > 1,09 e entre 50 e 65 anos > 1,03. Uma alteração nesse índice pode representar uma disfunção parassimpática^{67,69}.

E. A manobra de Valsalva permite avaliar a função adrenérgica e cardiovagal. Essa manobra poderia repro-

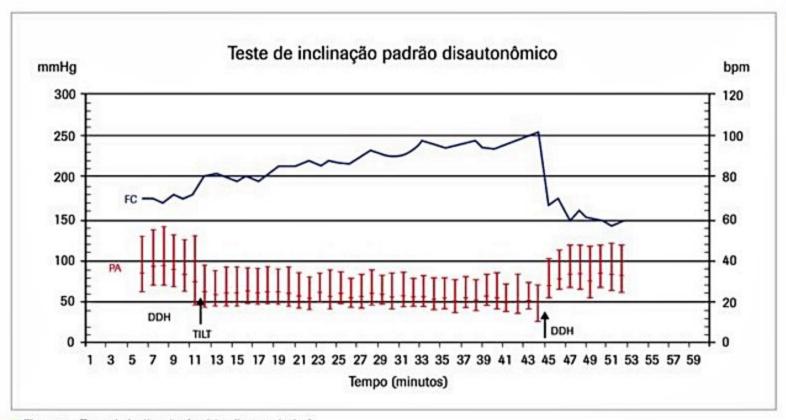


Figura 1. Teste de inclinação (padrão disautonômico).

DDH: decúbito horizontal; TILT; inclinação ortostática; PA; pressão arterial; FC; frequência; MSC; massagem seio carotideo; N; nitrado.

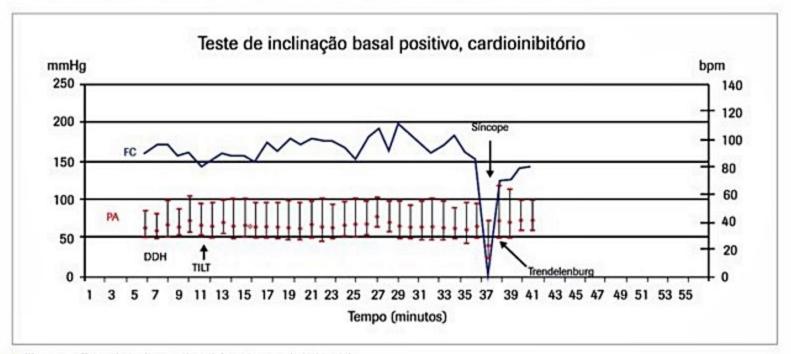


Figura 2. Teste de inclinação basal (positivo, cardioinibitório).

DDH: decúbito horizontal; TILT: inclinação ortostática; PA: pressão arterial; FC: frequência; MSC: massagem seio carotideo; N: nitrado.

duzir situações do dia a dia como o esforço físico para mover objetos pesados ou durante a evacuação. Nessa avaliação, pede-se ao paciente que expire em um sistema fechado contra uma resistência de 40 mmHg por 15 a 20 segundos. Durante essa manobra, pode-se observar variações na pressão arterial que podem ser divididas em quatro fases:

Fase 1, em que ocorre um aumento da pressão intratorácica que provoca um aumento da pressão arterial decorrente da compressão mecânica da aorta. Observase também uma bradicardia transitória.

- Fase 2 inicial, na qual se observa uma queda da pressão arterial por conta da compressão da veia cava, que reduz o retorno venoso para o coração e consequentemente diminui o débito cardíaco.
- Fase 2 tardia: essa queda da pressão é detectada pelos barorreceptores que aumentam a descarga simpática, que por sua vez promovem um aumento da resistência vascular periférica com consequente aumento da pressão arterial associada a taquicardia.
- Fase 3: nessa fase novamente a pressão arterial volta a diminuir por conta de uma súbita queda da pressão

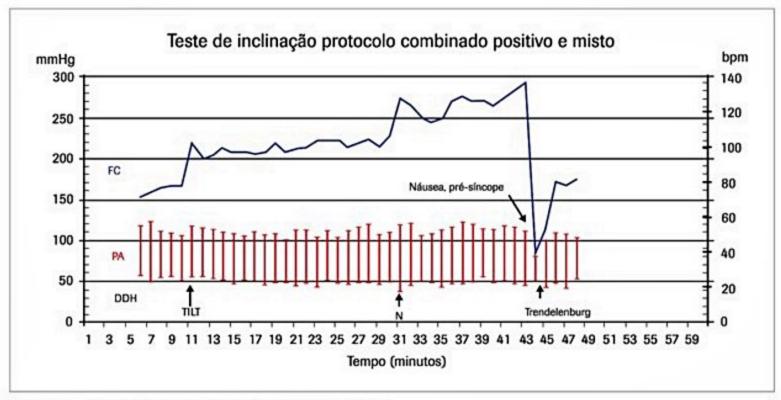


Figura 3. Teste de inclinação, protocolo combinado (positivo, misto).
DDH: decúbito horizontal; TILT: inclinação ortostática; PA: pressão arterial; FC: frequência; N: nitrado.

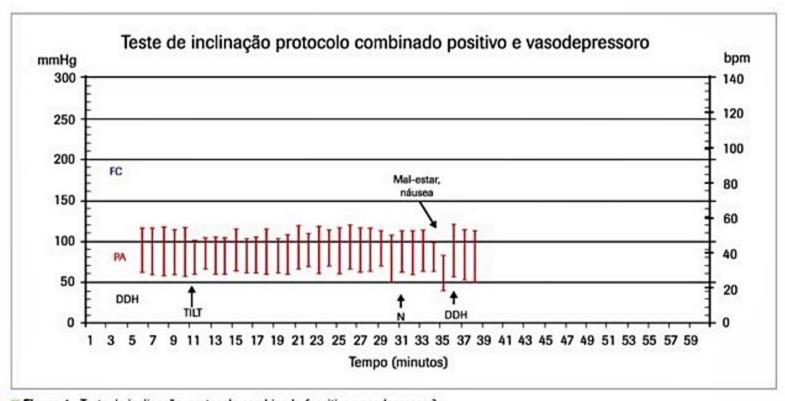


Figura 4. Teste de inclinação, protocolo combinado (positivo, vasodepressor)
DDH: decúbito horizontal; TILT: inclinação ortostática; PA: pressão arterial; FC: frequência; N: nitrado.

intratorácica porque o paciente para de expirar. Observa--se também um aumento da frequência cardíaca.

Fase 4: persiste a vasoconstrição arteriolar, resultando em um aumento transitório da pressão arterial. Nessa fase, observa-se uma bradicardia mediada pela resposta dos barorreceptores.

É calculado um índice (índice de Valsalva) baseado no valor máximo da frequência cardíaca durante a fase expiratória (por conta da liberação parassimpática) dividido pelo valor mínimo da frequência cardíaca nos primeiros 30 segundos na fase pós-expiratória. Esse índice representa uma medida da função parassimpática cardíaca. Pacientes com hipervolemia, insuficiência cardíaca congestiva e estenose mitral podem apresentar índice de Valsalva baixo não relacionado à presença de disautonomia.

Também é importante avaliar a variação da pressão arterial durante a fase 2 e a fase 4, pois alterações nessas

fases poderiam sugerir comprometimento do sistema simpático. Por exemplo, uma queda da pressão arterial na fase 2 inicial poderia representar comprometimento simpático adrenérgico. Um aumento da pressão arterial na fase 4 pode ser observado na síndrome da taquicardia postural ortostática⁶⁷.

F. Análise espectral da variação da frequência cardíaca por meio da transformada rápida de Fourier. Dessa análise, podem ser obtidos três picos maiores: o primeiro com frequências muito baixas (menores que 0,04 Hz), que estaria relacionado ao tônus vasomotor associado a termorregulação; um segundo pico de frequências baixas (ao redor de 0,1 Hz), a que estariam relacionadas à integridade da resposta do reflexo barorreceptor; e um terceiro de frequências mais altas (em torno de 0,25 Hz), que estariam relacionadas a resposta respiratória. As flutuações da frequência cardíaca observadas na análise das frequências muito baixas estariam relacionadas a eventuais alterações do sistema simpático. Já as flutuações observadas nas frequências baixas estariam relacionadas a alterações da atividade simpática modulada pela resposta vagal e as de alta frequência estariam relacionadas a resposta parassimpática69.

G. Avaliar variações da pressão arterial, enquanto o paciente mantém a mão fechada fortemente. Essa manobra permitiria avaliar a integridade do sistema simpático⁶⁷.

Recomenda-se que em pacientes com disautonomia seja feita a avaliação da pressão arterial, da frequência cardíaca e o eletrocardiograma após 20 minutos de repouso. Depois, é feita uma monitorização da pressão arterial e da frequência cardíaca a cada 1 a 3 minutos depois de o paciente levantar e ficar na posição em pé. Concomitantemente, é monitorizado o eletrocardiograma e é calculado o índice 30:15. Alguns aparelhos permitem avaliar o paciente durante a manobra de Valsalva e na respiração profunda (cálculo do índice E/I), além de realizar a análise espectral da frequência cardíaca. Esses exames têm a vantagem de serem testes simples, com alta especificidade, mas baixa sensibilidade.

4. Investigação neurológica: dados de anamnese, exame neurológico e propedêutica vascular são muito importantes na avaliação de distúrbios neurológicos que podem contribuir para a gênese da síncope², como:

A. Disautonomia primária relacionada a doenças degenerativas como doença de Parkinson, falência autonômica primária pura, atrofia de múltiplos sistemas (síndrome de Shy-Drager, degeneração nigroestriatal e atrofia olivopontocerebelar) ou neuropatias hereditárias e amiloidose. As disautonomias secundárias a diabete melito, polirradiculoneurite aguda e outras neuropatias também podem estar associadas a disautonomia².

B. Episódio isquêmico transitório do território vértebro-basilar por síndrome de roubo da artéria subclávia, que pode causar rebaixamento do nível de consciência associado a algum déficit neurológico quando o paciente faz algum esforço com o membro superior ipsilateral ao lado da estenose da artéria subclávia.

C. Epilepsia.

D. Outras causas de queda sem perda de consciência: cataplexia – o paciente apresenta perda parcial ou total do controle do tônus muscular sem perda de consciência, geralmente desencadeado por emoções como gargalhadas. Pode vir associada a sonolência diurna, configurando o diagnóstico de narcolepsia².

Exames como eletroencefalograma (EEG), vídeo-EEG e ressonância magnética de encéfalo e/ou tomografia de crânio devem ser solicitados para pacientes com suspeita de crise convulsiva. Pacientes com suspeita de síndrome de roubo da artéria subclávia podem ser investigados com ressonância magnética de encéfalo com angiorressonância ou angiotomografia de vasos cervicais e cerebrais e Doppler transcraniano com manobras específicas como a prova do manguito ou fazer exercícios com o membro superior.

Portanto, a ressonância magnética de encéfalo só deve ser solicitada em pacientes com suspeita de patologia neurológica.

Avaliação psiquiátrica deve ser solicitada em pacientes com suspeita de pseudocrise convulsiva ou síncope de causa psicogênica. Nesses casos, o vídeo-EEG e o teste de inclinação podem auxiliar no diagnóstico diferencial².

Prognóstico e qualidade de vida

Prognóstico

O prognóstico de um paciente com síncope está relacionado ao risco de morte e à chance de recorrência de eventos que poderiam implicar lesões traumáticas⁷⁰.

Foram realizados vários estudos para estratificar o risco de morte em longo prazo em pacientes com sínco-pe como o estudo OESIL⁷¹, o estudo San Francisco⁷² e o estudo EGSYS⁷³. Em todos esses estudos a sensibilidade foi alta, mas a especificidade foi baixa.

1. Estudo OESIL (Osservatorio Epidemiologico sulla Sincope nel Lazio)⁷¹ identificou quatro fatores que estariam associados a pior prognóstico: idade maior 65 anos, história de doença cardiovascular, ausência de pródromos, eletrocardiograma alterado. A presença de cada um desses fatores somaria 1 ponto, e o risco de morte por arritmia ou de apresentar arritmia grave aumentaria a cada ponto somado: 0 = risco de 0%, 1 ponto = risco de 0,08%, 2 pontos = risco de 19,6%, 3 pontos = risco de 34,7% e 4 pontos = risco de 57,1% (p < 0,0001).

 Estudo San Francisco⁷²: os fatores de risco associados a pior prognóstico identificados nesse estudo foram:

A. Eletrocardiograma anormal.

B. Insuficiência cardíaca congestiva descompensada.

C. Alteração da respiração: taquidispneia.

D.Anemia com hematócrito < 30%.</p>

E. Instabilidade hemodinâmica ou pressão arterial sistólica < 90 mmHg.</p>

Nesse estudo, a presença de qualquer um desses fatores de risco implicava alta probabilidade de pior prognóstico. Embora tenha alta sensibilidade (98%), tem baixa especificidade (56%) para a ocorrência de eventos graves nos primeiros 7 dias.

3. Estudo EGSYS (Evaluation of Guidelines in Syncope Study)⁷³ identificou os seguintes fatores de risco para mortalidade e síncope cardíaca: palpitações (adicionar 4 pontos), eletrocardiograma anormal e/ou doença cardíaca (adicionar 3 pontos), síncope durante o esforço (adicionar 3 pontos), síncope na posição deitada (adicionar 2 pontos), presença de pródromos autonômicos (subtrair 1 ponto) e presença de fatores predisponentes (subtrair 1 ponto): pacientes com total de pontos < 3 têm risco de morte de 2% e ≥ 3, risco de morte de 21%. Em relação à probabilidade de apresentar síncope cardíaca, total < 3 pontos tem chance de 2%, total de 3 pontos tem chance de 13%, total de 4 pontos tem chance de 33% e total > 4 pontos, chance de 77%.

Segundo a European Society of Cardiology², pacientes com síncope com as características a seguir podem ter alto risco de morte súbita:

- Pacientes com alterações estruturais cardíacas graves ou doença coronariana cardíaca como insuficiência cardíaca, fração de ejeção baixa, infarto agudo do miocárdio prévio.
- Dados sugestivos de síncope arritmogênica: síncope durante o exercício físico ou com o paciente deitado em repouso, palpitações na hora da síncope, história familiar de morte súbita, eletrocardiograma com taquicardia ventricular não sustentada, bloqueios de ramo bifascicular (bloqueio de ramo direito ou esquerdo combinado com bloqueio fascicular anterior ou posterior esquerdo), outras anormalidades de condução intraventricular com complexo QRS alargado (> 120 ms), bradicardia sinusal < 50 bpm, bloqueio sinoatrial na ausência de medicações inotrópicas negativas, pré-excitação ventricular, intervalo QT longo ou curto, padrão de Brugada (bloqueio de ramo direito com elevação do segmento ST nas derivações V1 a V3), onda T negativa nas derivações direitas e outras arritmias complexas do ventrículo direito⁷⁰.
- Presença de comorbidades como anemia grave, distúrbio hidroeletrolítico.

Para Moya et al.², esses pacientes devem ser internados para ser monitorizados no leito (telemetria) ou realizar Holter com duração de no mínimo 24 horas. A síncope cardíaca estaria associada não só a um maior risco de recorrência, mas a maior mortalidade (risco 2,01 vezes maior em comparação ao grupo-controle)⁵. Portanto, a presença de doença cardíaca representa o principal preditor de pior prognóstico nesses pacientes. Dados do estudo EGSYS-2⁷⁴ evidenciaram que em um acompanhamento de 398 pacientes avaliados em serviços de emergência de onze hospitais italianos durante um período de 614 dias, a morte ocorreu em 9,2% dos casos. Entre os pacientes que faleceram, 82% apresentavam eletrocardiograma anormal e/ ou doença cardíaca, comparativamente a somente 3% pacientes que não apresentavam essas alterações.

Por outro lado, pacientes sem alterações estruturais cardíacas ou com eletrocardiograma normal, que não apresentam critérios para alto risco de morte súbita com evento único de síncope ou mesmo que tenham apresentado mais de uma síncope, mas sem alteração de qualidade de vida, não precisam ser submetidos a investigação adicional, além da avaliação clínica e do eletrocardiograma de repouso. Esses pacientes costumam ter bom prognóstico, pois a recorrência é baixa e as síncopes são benignas.

Mas quando as síncopes são frequentes ou afetam a qualidade de vida, mesmo com eletrocardiograma normal, a investigação deve incluir um Holter e um teste de inclinação. Se a característica da síncope parece ser neurogênica o paciente deve realizar inicialmente o teste de inclinação. Se for negativo, o paciente deve realizar Holter ou dispositivo de monitorização de eventos cardíacos (looper). Se o quadro não for sugestivo de síncope neurogênica, o paciente deve fazer primeiro a investigação cardíaca.

Apesar de a síncope por hipotensão ortostática não estar relacionada a maior risco de morte súbita, quando ocorre em idosos, por conta da possibilidade de fraturas, o risco de morte é duas vezes maior em comparação com os mais jovens.

Os pacientes apresentam estresse emocional pelo medo da recorrência, maior risco de trauma por queda da própria altura e até risco de acidentes, caso estejam dirigindo ou trabalhem em situações nas quais uma síncope possa colocar em risco a sua vida.

Qualidade de vida^{2,75}

A síncope recorrente pode comprometer a qualidade de vida dos pacientes, pois alguns deles podem sofrer lesões traumáticas graves. Além disso, a síncope pode diminuir a mobilidade do paciente, bem como a sua capacidade de cuidar de si mesmo, reduzindo a sua independência. Pode causar depressão e dor. Fatores como sexo feminino, idade mais avançada, maior recorrência de síncope, presença de pré-síncope, comorbidades mais complexas e doenças neurológicas ou psiquiátricas estariam relacionados a pior qualidade de vida nesses pacientes. Com o tempo, observa-se melhora na qualidade de vida, entretanto, os mais idosos persistiriam com pior qualidade por conta da presença de recorrência e comorbidades mais complexas⁷⁵.

Síncope em situações especiais

Síncope no idoso

As síncopes mais comuns nos pacientes idosos são a hipotensão ortostática, a síncope reflexa – principalmente por hipersensibilidade carotídea – e a cardíaca por arritmia². O paciente pode apresentar mais de uma forma. Síncope por hipotensão ortostática pode ser causa frequente de internação nessa faixa etária, podendo chegar a 30,5% em pacientes com mais de 74 anos. Segundo Moya et al.², a hipotensão ortostática em pacientes idosos pode estar relacionada à idade, ao uso de medicações ou à fibrilação atrial. É frequente hipertensão supina nesses pa-

cientes. A síncope reflexa por hipersensibilidade carotídea pode ser do tipo cardioinibitória ou vasodepressora. A European Society of Cardiology recomenda que:

- A aferição da pressão arterial em pacientes com suspeita de hipotensão ortostática seja repetida várias vezes, principalmente pela manhã ou logo após a síncope, pois nem sempre é fácil de reproduzir a queda da pressão arterial.
- Pacientes com síncope de origem indeterminada devem ser submetidos ao teste de massagem carotídea sempre que possível.
- Pacientes com suspeita de síncope reflexa podem ser submetidos ao teste de inclinação.
- Pacientes com suspeita de síncope causada por medicação ou pós-prandial podem ser submetidos ao MAPA de pressão de 24 horas.
- Por conta do alto risco de arritmias, pacientes idosos com síncope de origem indeterminada podem realizar Holter de 24 horas ou preferencialmente a monitorização de eventos com dispositivo externo.

Síncope na faixa pediátrica^{2,76}

A incidência de síncope em crianças e adolescentes é relativamente alta (125,8/100.000 habitantes)76. Cerca de 15 a 25% das crianças e adolescentes podem apresentar pelo menos um episódio de síncope antes dos 18 anos. É mais frequente em meninas e tem um pico de incidência entre os 15 e os 19 anos76. Antes dos 6 anos é rara, podendo estar relacionada a crises convulsivas, desmaio por prender voluntariamente a respiração ou, eventualmente, doenças cardíacas76-78. Pode representar 3% das causas de atendimento nos serviços de emergência⁷⁷. Estímulos dolorosos, situações de estresse emocional ou doenças agudas podem representar fatores desencadeantes 76. A maior parte dos casos é benigna, mas o paciente deve ser investigado para excluir causas graves. A causa mais comum é a síncope reflexa vasodepressora (61 a 80% dos casos), mas outras etiologias como doenças cerebrovasculares, psicogênicas e, raramente, causas cardíacas (2 a 6% dos casos) também devem ser investigadas^{77,78}.

Síncope na gravidez78,79

Síncope e pré-síncope podem ocorrer durante a gestação principalmente no último trimestre. Calcula-se que 5% das mulheres grávidas possam apresentar síncope, 28% delas, um episódio de pré-síncope e 10% dessas podem apresentar recorrência da pré-síncope. Foi descrita nessas pacientes a ocorrência de síncope por hipotensão supina⁷⁹. Um dos mecanismos aventados seria uma síncope neurocardiogênica que ocorreria em razão da compressão da veia cava pelo útero gravídico, principalmente com a paciente em decúbito lateral direito⁸⁰. A compressão da veia cava reduziria o retorno venoso e ativaria aferentes sensitivos cardíacos, que por sua vez transmitiriam sinais hipotensores à medula espinal através de neurônios aferentes simpáticos e do nervo vago. Mas esse reflexo neuronal que pode causar bradicardia e hipotensão não foi totalmente esclarecido.

Síncope e direção de veículos^{2,81}

Sorajja et al.81 realizaram um estudo com 3.877 pacientes com síncope para analisar aqueles que apresentaram o evento enquanto estavam dirigindo. Entre eles, identificaram 381 (9,8%) que tiveram a síncope nessa circunstância. Comparativamente ao grupo que não estava dirigindo, esses pacientes eram mais jovens (p = 0,01), havia mais homens (p < 0,001) entre eles e mais pacientes com antecedente de patologias cardíacas ou acidente vascular cerebral (p = 0.02). A causa mais comum de síncope foi a neurogênica (37,3%) e a cardíaca em segundo lugar (11,8% dos casos). A sobrevida dos pacientes que apresentaram síncope dirigindo foi semelhante à do outro grupo. A recorrência da síncope foi observada em 72 pacientes, e em 35 deles (48,6%) a síncope ocorreu tardiamente (após 6 meses). A recorrência da síncope enquanto esses pacientes estavam dirigindo foi baixa (somente dez dos 72 casos).

Motoristas profissionais com síncope cardíaca só devem ser liberados após normalização ou melhora dos exames de controle com o tratamento instituído. No caso de implante de marca-passo definitivo, somente depois que o dispositivo estiver funcionando adequadamente. No caso de pacientes submetidos a ablação, deve-se aguardar por tempo prolongado para ter certeza de que o tratamento foi efetivo. Pacientes motoristas profissionais submetidos a implante de desfibriladores cardíacos não devem voltar a trabalhar como motoristas. Nos casos de motoristas particulares, a restrição não é total, pois o risco é baixo. Habitualmente, pacientes com síncope reflexa única ou com baixa recorrência podem ser liberados para dirigir após investigação, mas motoristas profissionais com síncope com alta recorrência (casos graves) devem ser proibidos de dirigir, a não ser que o tratamento consiga controlar a recorrência. Alguns autores recomendam que pacientes motoristas com síncope vasovagal aguardem para voltar a dirigir entre 3 e 6 meses depois do evento. Entretanto, como no estudo de Sorajja et al.81, observou-se recorrência da síncope mesmo tardiamente (após 6 meses), questiona-se se não seria mais seguro aguardar 12 meses para liberar esse paciente para voltar a trabalhar como motorista82.

Síncope e trabalho

Segundo Barbic et al.⁸², 16 a 25% dos pacientes apresentaram a síncope enquanto estavam trabalhando. A liberação para um paciente voltar a trabalhar depois de ter apresentado uma síncope depende de dois fatores: a chance de recorrência (depende da causa) e o tipo de trabalho exercido pelo paciente, pois deve-se considerar o risco de trauma ou de alguma complicação caso a síncope volte a ocorrer durante o trabalho. Algumas atividades profissionais estariam associadas a um maior risco de acidente de trabalho mesmo no caso de uma síncope benigna como a neurogênica, por causa da possibilidade de o paciente apresentar quedas ou lesões corporais causadas pelo contato com objetos cortantes ou substâncias tóxicas ou até queimaduras: funcionários de madeireiras, pescadores ou quem trabalha na indústria pesqueira, pilotos de avião, metalúrgicos, fazendeiros, pessoas que trabalham em locais altos com risco de queda (construção civil), eletricistas, motoristas profissionais, bombeiros, policiais, profissionais da indústria química com exposição a substâncias químicas. Outras atividades podem estar associadas a fatores que predisponham à recorrência de síncope: trabalhadores que necessitam ficar muito tempo em pé, locais de trabalho muito quentes ou necessidade de usar roupas protetoras grossas ou pesadas, trabalhos que impliquem frequentes mudanças de temperatura ou de postura ou ainda ambientes de trabalho muito estressantes. Se o paciente apresenta pródromos, deve ser orientado sobre o que fazer para evitar a síncope e avaliar a possibilidade de melhorar as condições do ambiente de trabalho ou utilizar mecanismos de proteção. Também pode ser discutida com o departamento de recursos humanos a possibilidade de o paciente ser transferido temporariamente para outro setor com menor risco. Algumas fórmulas foram propostas para se avaliar o risco de o paciente apresentar alguma complicação em decorrência da síncope durante o trabalho, mas cada caso deve ser avaliado individualmente.

Tratamento

É importante a avaliação da causa da síncope para a instituição do melhor tratamento. Nos casos de síncope neurogênica, como a vasovagal e síncope por hipotensão ortostática, pode-se instituir medidas não farmacológicas como^{2,64,83}:

- 1. Esclarecimentos sobre a síncope neurogênica: geralmente, após um evento de síncope, os pacientes costumam ficar ansiosos e inseguros. Após investigação inicial que tenha excluído causa cardíaca, o paciente deve ser esclarecido sobre o baixo risco de ter um infarto do miocárdio ou morte súbita. Os pacientes com síncope neurogênica devem saber que essa não é uma doença fatal e que têm bom prognóstico⁵. Deve-se explicar os mecanismos que provocam a síncope.
- 2. No caso da síncope neurogênica, deve-se evitar os fatores desencadeantes quando houver: ficar em pé por tempo prolongado, levantar muito rápido, evitar lugares muito quentes ou banhos quentes, desidratação, tosse, risada, cuidado após micção ou evacuação, dor, fatores emocionais como ver procedimentos médicos e sangue, estresse emocional marcante que provoque hiperventilação. O paciente deve levantar progressivamente da posição deitada para ficar em pé (deve se sentar primeiro)^{64,83}.
- 3. Pacientes com aumento da diurese noturna devem elevar a cabeceira da cama (> 10°) para dormir. Isso melhoraria a distribuição de líquidos pelo corpo e diminuiria a hipertensão arterial supina².

- Prestar atenção em relação a pródromos e deitar imediatamente após início dos sintomas para evitar traumas
- Pacientes com ansiedade grave podem ter menor resposta terapêutica, e poderiam se beneficiar de tratamento psicoterapêutico associado ou não a inibidores de recaptação de serotonina⁶⁴.
- 6. Evitar uso de álcool e, se possível, reduzir ou suspender diuréticos, drogas vasodilatadoras ou nitratos em razão da alta sensibilidade de pacientes com síncope por hipotensão ortostática em relação a essas medicações. Eles toleram melhor inibidores de conversão da angiotensina e os bloqueadores de receptores da angiotensina. Muitos desses pacientes podem apresentar bexiga neurogênica causada pela disautonomia. Em homens, essa disfunção frequentemente é relacionada a hiperplasia benigna prostática e, ao serem tratados com antagonistas alfa-adrenérgicos como tansulosina e doxazosina, acabam apresentando síncope⁶⁴.
- 7. Uso de cintas abdominais e meias elásticas: meias compressivas preferencialmente tipo meia-calça ou 7/8 de 30 a 40 mmHg e cintas abdominais para diminuir o roubo pela circulação esplâncnica⁶⁴.
- 8. Hidratação com ingestão de pelo menos 2 L de líquidos por dia, aumento da ingestão de sal com 10 g/dia na dieta ou por meio de comprimidos de NaCl, com exceção de pacientes com insuficiência renal, insuficiência cardíaca e hipertensão arterial. Essas medidas aumentariam o volume intravascular^{64,84}.

Tomar 500 mL de água rapidamente aumenta a pressão em 20-30 mmHg durante 1 hora. A ingestão rápida de água pode prevenir a síncope, desde que realizada imediatamente após início dos sintomas prodrômicos. Pode ser indicada em casos de hipotensão arterial pós-prandial e intolerância ortostática. Shannon et al.⁸⁵ observaram melhora dos sintomas após ingestão de 480 mL de água em menos de 5 minutos.

Em estudo experimental, McHugh et al. 6 demonstraram que a infusão de água no estômago ou no duodeno de ratos com lesão cirúrgica da via aferente dos barorreceptores promovia aumento da pressão arterial. Concluíram então que os sensores osmóticos deveriam estar depois do piloro. Segundo os autores, os canais iônicos do receptor de potencial transitório, principalmente o da família vaniloide, poderiam ser os osmorreceptores responsáveis pela elevação da pressão arterial após diminuição da osmolaridade nas artérias hepáticas e veia porta, assim como nas artérias mesentéricas.

- Fracionar a ingestão dos carboidratos em várias pequenas refeições⁶⁴.
- 10. Exercícios com contrações musculares isométricas como cruzar as pernas⁸⁴ e comprimir as panturrilhas ou fechar a mão firmemente e contrair a musculatura do braço: essas manobras poderiam aumentar a descarga simpática, que consequentemente aumentaria a resistência vascular periférica, bem como aumentaria o retorno venoso por compressão mecânica dos leitos vasculares das pernas, aumentando o débito cardíaco e a pressão

arterial. O ideal seria fazer essas manobras na fase présincopal. Como são medidas simples e sem efeitos colaterais, poderiam ser utilizadas nos pacientes com síncope neurogênica. Um estudo controlado aleatório (*The Physical Counterpressure Manoueuvres Trial*)⁸⁷ observou que essas manobras de compressão reduziram o risco de síncope em 36%, mas 35% dos pacientes com síncope não conseguiram se beneficiar desse tratamento porque o pródromo foi muito curto.

 Treinamento de inclinação postural poderia melhorar os reflexos dos barorreceptores, aumentando a resposta vasoconstritora após o estresse postural⁸⁴ (o paciente é orientado a permanecer em pé em uma posição inclinada, colocando os pés 15 cm longe da parede e ficar apoiado nela por 30 a 40 minutos, duas vezes ao dia, começando com 5 minutos^{84,88}. Esse treinamento deve sempre ser supervisionado, pois o paciente pode apresentar a síncope. Se o paciente começar a apresentar qualquer sintoma, o treinamento é interrompido e o paciente é orientado a se deitar. Mesmo que o paciente não consiga permanecer o tempo necessário, o treinamento deve ser repetido no dia seguinte). Segundo Tan et al.88, observou-se algum benefício com o treinamento de inclinação postural, mas sem diferença estatística significativa.

Apesar das controvérsias a respeito do benefício do treinamento postural nos pacientes com síncope neurogênica, Guzman et al.⁸⁴ sugerem que essa terapêutica poderia ser utilizada em jovens motivados que tenham pródromos.

 Exercícios físicos aeróbicos para condicionamento físico como bicicleta ergométrica e fortalecimento muscular.

Gardenghi et al. 89 realizaram um estudo no InCor-HCFMUSP para avaliar três formas de tratamento com um grupo-controle: exercício físico, treinamento ortostático e forma farmacológica. Para tanto, avaliaram setenta pacientes com síncope neurogênica recorrente. Dividiram os pacientes em quatro grupos e todos foram avaliados por meio do teste de microneurografia para mensurar a resposta barorreflexa simpática e vagal durante a infusão de fenilefrina ou nitroprussiato de sódio antes e depois de 4 meses de tratamento. O único grupo que teve melhora foi o grupo do exercício físico. Os autores acreditam que o exercício físico pode melhorar a função moduladora barorreflexa arterial, tanto vagal como simpática.

Quando essas medidas não farmacológicas não são eficientes, existem medicações que podem ser indicadas para pacientes com síncope neurogênica e por hipotensão ortostática.

Tratamento farmacológico

1. Betabloqueadores seletivos para os receptores beta 1-adrenérgicos como o metoprolol ou betabloqueadores não seletivos como o propranolol poderiam contrabalançar a vasodilatação mediada pela adrenalina em casos de síncope vasovagal. Na metanálise de Dendi et al.⁹⁰, observou-se superioridade com o tratamento com betabloqueadores não seletivos em comparação com o metoprolol em pacientes com síncope. O estudo The Prevention of Syncope Trial (POTS)91 foi um dos únicos estudos controlados realizados e comparou metoprolol com placebo em pacientes com síncope vasovagal. Foram avaliados 208 pacientes. A primeira análise não mostrou beneficio com o uso do metoprolol em comparação ao placebo, mas dividindo os grupos por idade, observou--se que somente pacientes mais velhos (idade ≥ 42 anos) tiveram benefício com o uso da medicação. Em pacientes mais jovens, o risco de síncope aumentou com o uso do metoprolol. O betabloqueador poderia ser uma opção de tratamento em pacientes hipertensos com idade ≥ 42 anos que tivessem contraindicação para o uso de midodrina ou fludrocortisona. Existem, entretanto, controvérsias sobre esses achados.

- 2. Fludrocortisona (9-alfa-fluoro-hidrocortisona), um mineralocorticoide sintético, aumentaria a retenção de sódio e consequentemente de água pelos rins, aumentando o volume intravascular, mas seria contraindicado em pacientes hipertensos pela possibilidade de aumentar o risco de hipertensão arterial supina. Outros efeitos colaterais seriam edema de membros inferiores, hipocalemia, piora da insuficiência cardíaca. O estudo POTS II^{92,93} avaliou 211 pacientes com síncope vasovagal comparando a fludrocortisona com placebo durante 1 ano. Observou-se aparente benefício estatisticamente não significativo em relação à diminuição do risco de síncope com o tratamento com a fludrocortisona. Coffin e Raj⁶⁴ sugerem que a fludrocortisona poderia ser uma opção de tratamento em jovens não hipertensos (0,1 a 0,2 mg/dia).
- Inibidores de recaptação de serotonina como a paroxetina e a fluoxetina foram usados no tratamento da síncope vasovagal A serotonina é um neurotransmissor que pode influenciar a pressão arterial e a frequência cardíaca. Os inibidores de receptação da serotonina poderiam causar uma liberação simpática, mas existem controvérsias sobre se essas medicações têm de fato algum beneficio em pacientes com síncope vasovagal^{64,94}. Theodorakis et al.94 compararam o tratamento com fluoxetina, betabloqueadores e placebo em pacientes com síncope vasovagal e não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos. Di Girolano et al.95 mostraram algum beneficio na prevenção de síncope com o uso da paroxetina (20 mg) em comparação com o placebo (53% de recorrência de síncope no grupo-placebo em comparação com 18% no grupo tratado). Guzman et al.84 sugerem que eventualmente essas medicações poderiam ser usadas em pacientes que não toleraram as medicações clássicas e têm quadro de ansiedade ou pânico associado.
- 4. Midodrina é um agonista dos receptores alfa-1-adrenérgicos da parede das vênulas e arteríolas. Pode ser uma opção de tratamento em casos de síncope vasovagal e hipotensão ortostática recorrente. Essa medicação promove vasoconstrição arteriolar e venoconstrição, aumentando a resistência vascular periférica e o débito cardíaco. Izcovich et al.⁹⁶ revisaram onze estudos incluindo 593 pacientes e observaram que os pacientes com síncope

reflexa e hipotensão ortostática apresentaram melhora significativa na capacidade de permanecer em pé com o tratamento com a midodrina, mas o grau de confiança dos trabalhos foi fraco a moderado. Os efeitos colaterais descritos foram hipertensão arterial supina, alteração urinária como retenção urinária ou urgência miccional e reações pilomotoras. A midodrina é administrada em três tomadas, com dose máxima de 40 mg/dia.

A midodrina poderia ser uma opção de tratamento em pacientes não hipertensos. Por causar hipertensão arterial e retenção urinária, não é indicada em pacientes idosos. O estudo POST 4 avalia a sua eficácia comparando com placebo para tratar síncope por hipotensão ortostática⁹⁷.

- 5. Sibutramina: os inibidores do transporte da noradrenalina como a sibutramina também poderiam ser uma opção de tratamento, pois bloqueariam a recaptação da noradrenalina nos terminais pré-sinápticos (i. e., a noradrenalina agiria por mais tempo na fenda sináptica dos neurônios simpáticos). Assim, poderia aumentar o tônus simpático e bloquearia o desencadeamento do reflexo vasovagal⁹⁸.
- 6. Em pacientes com hipotensão ortostática e em pacientes com doença de Parkinson e neuropatia autonômica primária, uma opção terapêutica seria a droxidopa⁹⁹. Essa substância é um aminoácido sintético que é convertido em noradrenalina pela enzima dopa-descarboxilase, que é a mesma que converte a levodopa em dopamina. Foi aprovada em 2014 pelo FDA.
- O implante de marca-passo definitivo poderia ser uma opção em casos refratários de síncope vasovagal, pois poderia contrabalançar o componente cardioinibitório. Na metanálise de Sud et al.100, entretanto, não se observou diferença estatisticamente significativa em estudos controlados. Considerando que muitos pacientes com síncope vasovagal podem ter evolução benigna ou resolver espontaneamente, o implante de marca-passo definitivo não deve ser indicado em todos os casos de síncope vasovagal. Por outro lado, o advento de dispositivos de monitorização de eventos cardíacos externos e principalmente os implantáveis (por conta da maior duração da bateria, até 3 anos) permitiram avaliar melhor pacientes com síncope cardioinibitória. Segundo Solbiati e Sheldon101, esses mecanismos permitiram identificar pacientes com síncope vasovagal com assistolia grave. Esses pacientes com mais de 40 anos poderiam se beneficiar com o implante de marca-passo definitivo.

Segundo a European Society of Cardiology², teriam indicação de implante de marca-passo definitivo:

- Pacientes com mais de 40 anos com resposta cardioinibitória induzida pela fase de inclinação que persistiram com síncope por falha terapêutica do tratamento conservador (nível de evidência classe IIB).
- Pacientes com síncope inexplicada com teste da adenosina trifosfato positivo.

O marca-passo definitivo não é indicado em casos nos quais o reflexo cardioinibitório não foi documentado.

 Medicações alternativas seriam a eritropoetina em pacientes com anemia; ioimbina, que é um antagonista dos receptores alfa-2-adrenérgicos, aumentaria a atividade dos neurônios do sistema simpático; piridostigmina, que é um inibidor da acetilcolinesterase, aumentaria a concentração da acetilcolina; inibidores dos transportadores da norepinefrina (atomoxetina); cafergot (cafeína e ergotamina).

Tratamento da síncope reflexa ou neurogênica (European Society of Cardiology² e Raj e Coffin⁶⁴)

Recomenda-se:

- Esclarecimento sobre o diagnóstico, causas, fatores desencadeantes e prognóstico.
- Exercícios isométricos de compressão das panturrilhas na fase de pródromo.
 - Treinamento ortostático.
 - Aumento da ingestão de água e sal.
- Deitar-se ou sentar-se assim que sentir os sintomas da fase de pródromo.
 - Pacientes > 40 anos ou hipertensos: metoprolol.
- Pacientes mais jovens n\u00e3o hipertensos: fludrocortisona ou midodrina.
- Avaliação da assistolia durante a síncope (forma cardioinibitória) com dispositivo de monitorização de eventos para eventual indicação de implante de marca-passo definitivo.
- Marca-passo definitivo em pacientes com síncope grave recorrente com resposta cardioinibitória induzida pelo teste de inclinação e falha terapêutica às outras medidas instituídas.

Tratamento da síncope por hipotensão ortostática (European Society of Cardiology² e Raj e Coffin⁶⁴)

Recomenda-se:

- Esclarecimento sobre o diagnóstico, causas, fatores desencadeantes e prognóstico.
 - Aumento da ingestão de água e sal, se possível.
 - Uso de meias elásticas e cintas abdominais.
- Exercícios isométricos de compressão das panturrilhas na fase de pródromo.
- Elevação da cabeceira da cama > 10º para diminuir a diurese noturna e a hipertensão arterial supina.
- Suspender, se possível, drogas hipotensoras ou diuréticos.
 - Levantar-se muito lentamente e com cuidado.
- Ingestão rápida de 500 mL de água na fase prodrômica.
- Midodrina ou fludrocortisona, mas pode piorar a hipertensão supina noturna.
 - Eritropoetina em pacientes com anemia.
 - Droxidopa.

Vários estudos continuam em andamento⁸³, com midodrina, metoprolol, marca-passo por demanda ou DDI, efeito da manobra de Valsalva diária para melhorar os reflexos autonômicos cardiovasculares. Outros estudos observacionais também estão sendo realizados, avaliando efeito da yoga em pacientes com síncope cardiogênica, ablação no átrio direito e outro estudo com ablação no átrio esquerdo.

Considerações finais

A síncope é responsável por pelo menos 1% dos atendimentos nos serviços de emergência. Excetuando-se as de causa cardíaca, as demais síncopes costumam ter evolução benigna. Deve-se, entretanto, avaliar cuidadosamente cada caso por meio de anamnese criteriosa, exame físico cardiovascular e neurológico e eletrocardiograma. A partir desses dados, seria possível definir os pacientes com risco de morte súbita ou pior prognóstico que deveriam ser internados. Os demais poderiam ser acompanhados ambulatorialmente e realizar exames complementares, quando necessário. O diagnóstico da etiologia da síncope é importante, não só para o tratamento adequado, seja farmacológico ou conservador, mas também para definição do prognóstico de cada caso. Cada paciente também deve receber orientações em relação a sua rotina de vida, se poderia voltar a dirigir ou trabalhar e que medidas tomar para evitar novos eventos.

Agradecimentos

Dr. Carlos Otto Heise, pelas orientações em relação aos testes autonômicos.

Dr. Luiz Roberto Comerlatti, pelo auxílio na revisão do texto.

Dra. Tan C. Wu e dra. Denise Hachul, pela colaboração com exemplos de teste tilt-table.

Referências bibliográficas

- Angaran P, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, Gula LJ, Leong-Sit P, et al. Syncope. Neurol Clin. 2011;29:903-25.
- Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart Rhythm Society (HRS). Guidelines for the diagnosis and management of syncope (2009). Eur Heart J. 2009;30:2631-71.
- Van Dijk JC, Thijs RD, Benditt DG, Weiling W. A guide to disorders causing transient loss of consciouness: focus on syncope. Nat Rev Neurol. 2009;5:438-48.
- Alshekhlee A, Shen WK, Mackall J, Chelimsky TC. Incidence and mortality rates of syncope in the United States. Am J Med. 2009;122:181-8.
- Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, et al. Incidence and prognosis of syncope. N Engl J Med. 2002;347:878-85.
- Brignole M, Ungar A, Bartoletti A, Ponassi I, Lagi A, Mussi C, et al. Evaluation of Guidelines in Syncope Study 2 (EGSYS-2) GROUP. Standardized-care pathway vs. usual management of syncope patients presenting as emergencies at general hospitals. Europace. 2006;8:644-50.
- Centers for Disease Control and Prevention's National Center for Health Statistics ambulatory and hospital care statistics branch. 2014. Disponível em: http:// www.cdc.gov/nchs/ahcd.htm.
- Kenny RA, Bhangu J, King-Kallimanis BL. Epidemiology of syncope/collapse in younger and older Western patient populations. Prog Cardiovasc Dis. 2013;55:357-63.
- McCarthy F, McMahon CG, Geary U, Plunkett PK, Kenny RA, Cunningham CJ. Management of syncope in the emergency department: a single hospital observational case series based on the application of European Society of Cardiology guidelines. Europace. 2009;11:216-24.
- Ungar A, Galizia G, Morrione A, Mussi C, Noro G, Ghirelli L, et al. Two-year morbidity and mortality in elderly patients with syncope. Age Ageing. 2011;40:696-702.
- Roussanov O, Estacio G, Capuno M, Wilson SJ, Kovesdy C, Jarmukli N. New-onset syncope in older adults: focus on age and etiology. Am J Geriatr Cardiol. 2007;16:287-94.
- Van Lieshout JJ, Wieling W, Karemaker JM, Secher NH. Syncope, cerebral perfusion, and oxygenation. J Appl Physiol. 2003;94:833-48.
- Wieling W, Thijs RD, van Dijk N, Wilde AA, Benditt DG, van Dijk JG. Symptoms and signs of syncope: a review of the link between physiology and clinical clues. Brain. 2009;132:2630-42.
- Rossen R, Kabat H, Anderson JP. Acute arrest of the cerebral circulation in man. Arch Neurol Psychiatry. 1943;50:510-28.

- Bor-Seng-Shu E, Kita WS, Figueiredo EG, Paiva WS, Fonoff ET, Teixeira MJ, et al. Cerebral hemodynamics: concepts of clinical importance. Arq Neuropsiquiatr. 2012;70:352-6.
- Panerai RB. The critical closing pressure of the cerebral circulation. Med Eng Phys. 2003;25:621-32.
- Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. Nat Rev Neurosci. 2006;7:335-46.
- Krauhs JM. Structure of rat aortic baroreceptores and their relationship to connective tissues. J Neurocytol. 1979;8:401-14.
- Schreihofer AM, Guyenet PG. The baroreflex and beyond: control of sympathetic vasomotor tone by GABAergic neurons in the ventrolateral medulla. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2002;29:514-21.
- Verberne AJM, Stornetta RL, Guyenet PG. Properties of C1 and other ventrolateral medullary neurones with hypothalamic projections in the rat. J Physiol. 1999;517:477-94.
- Lambert E, Lambert GW. Sympathetic dysfunction in vasovagal syncope and the postural orthostatic tachycardia syndrome. Front Physiol. 2014;5:280.
- Hinghofer-Szalkay H, Lackner HK, Rössler A, Narath B, Jantscher A, Goswami N. Hormonal and plasma volume changes after presyncope. Eur J Clin Invest. 2011;41:1180-5.
- Victor RG, Mark AL. Interaction of cardiopulmonary and carotid baroreflex control of vascular resistance in humans. J Clin Invest. 1985;76:1592-8.
- Jacob G, Ertl AC, Shannon JR, Furlan R, Robertson RM, Robertson D. Effect of standing on neurohumoral responses and plasma volume in healthy subjects. J Appl Physiol. 1998;84:914-21.
- Hoffman BB, Lefkowitz R, Taylor P. Neurotransmission: the autonomic and somatic motor nervous system. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, eds. Goodman and Gilmamn's. the phamacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill; 1995. p.1105-39.
- McHugh J, Keller NR, Appalsamy M, Thomas SA, Raj SR, Diedrich A, et al. Portal osmopressor mechanism linked to transient receptor potential vanilloid 4 and blood pressure control. Hypertension. 2010;55:1438-43.
- Mosqueda-Garcia R, Furlan R, Fernandez-Violante R, Desai T, Snell M, Jarai Z, et al. Sympathetic and baroreceptor reflex function in neurally mediated syncope evoked by tilt. J Clin Invest. 1997;99:2736-44.
- Vaddadi G, Esler MD, Dawood T, Lambert E. Persistence of muscle sympathetic nerve activity during vasovagal syncope. Eur Heart J. 2010;31:2027-33.
- van Dijk JG, Wieling W. Pathophysiological basis of syncope and neurological conditions that mimic syncope. Prog Cardiovasc Dis. 2013;55:345-56.
- Fu Q, Verheyden B, Wieling W, Levine BD. Cardiac output and sympathetic vasoconstrictor responses during upright tilt to presyncope in healthy humans. J Physiol. 2012;590(Pt 8):1839-48.
- Fu Q, Levine BD. Pathophysiology of neurally mediated syncope: role of cardiac output and total peripheral resistance. Auton Neurosci. 2014;184:24-6.
- Jardine DL, Melton IC, Crozier IG, English S, Bennett SI, Frampton CM, et al. Decrease in cardiac output and muscle sympathetic activity during vasovagal syncope. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002;282:H1804-9.
- Vaddadi G, Guo L, Esler M, Socratous F, Schlaich M, Chopra R, et al. Recurrent postural vasovagal syncope: sympathetic nervous system phenotypes. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2011;4:711-8.
- Jardine DL. Vasovagal syncope: new physiologic insights. Cardiol Clin. 2013;31:75-87.
- Sheldon RS, Sheldon AG, Connolly SJ, Morillo CA, Klingenheben T, Krahn AD, et al.; Investigators of the Syncope Symptom Study and the Prevention of Syncope Trial. Age of first faint in patients with vasovagal syncope. J Cardiovasc Electrophysiol. 2006;17:49-54.
- Kenny RA, Bhangu J, King-Kallimanis BL. Epidemiology of syncope/collapse in younger and older Western patient populations. Prog Cardiovasc Dis. 2013;55:357-63
- Kenny RA, Richardson DA, Steen N, Bexton RS, Shaw FE, Bond J. Carotid sinus syndrome: a modifiable risk factor for nonaccidental falls in older adults (SAFE PACE). J Am Coll Cardiol. 2001;38:1491-6.
- Parry SW, Kenny RA. Drop attacks in older adults: systematic assessment has a high diagnostic yield. J Am Geriatr Soc. 2005;53:74-8.
- Tan MP, Chadwick TJ, Kerr SR, Parry SW. Symptomatic presentation of carotid sinus hypersensitivity is associated with impaired cerebral autoregulation. J Am Heart Assoc. 2014;3:e000514.
- Wu TC. Hipersensibilidade do seio carotídeo: prevalência em pacientes com síncope e pré-síncope e comparação com indivíduos assintomáticos. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina; 2011.
- Krediet CTP, Parry SW, Jardine DL, Benditt DG, Brignole M, Wieling W. The history of diagnosing carotid sinus hypersensitivity: why are the current criteria too sensitive? Europace. 2011;13:14-22.
- 42. Dicpinigaitis PV, Lim L, Farmakidis C. Cough syncope. Resp Med. 2014:108:244-51.
- Low PA. Prevalence of orthostatic hypotension. Clin Auton Res. 2008;18(Suppl 1):8-13.
- Rafanelli M, Morrione A, Landi A, Ruffolo E, Chisciotti VM, Brunetti MA, et al. Neuroautonomic evaluation of patients with unexplained syncope: incidence of complex neutrally mediated diagnoses in the elderly. Clin Interv Aging. 2014;9:333-9.
- Smit AA, Halliwill JR, Low PA, Wieling W. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. J Physiol. 1999;519(Pt 1):1-10.
- Metzler M, Duerr S, Granata R, Krismer F, Robertson D, Wenning GK. Neurogenic orthostatic hypotension: pathophysiology, evaluation, and management. J Neurol. 2013;260:2212-9.

- Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neutrally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. Clin Auton Res. 2011;21:69-72.
- Goldstein DS, Pechnik S, Holmes C, Eldadah B, Sharabi Y. Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. Hypertension. 2003;2:136-42.
- Mathias CJ, Mallipeddi R, Bleasdale-Barr K. Symptoms associated with orthostatic hypotension in pure autonomic failure and multiple system atrophy. J Neurol. 1999;246:893-8.
- Marti MJ, Tolosa E, Campdelacreu J. Clinical overview of the synucleinopathies. Mov Disord. 2003;18(Suppl 6):S21-27.
- Isaacson SH, Skettini J. Neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease: evaluation, management, and emerging role of droxidopa. Vascular Health Risk Manag. 2014;10:169-76.
- Colman N, Bakker A, Linzer M, Reitsma JB, Wieling W, Wilde AA. Value of history-taking in syncope patients: in whom to suspect long QT syndrome? Europace. 2009;11:937-43.
- Puppala VK, Dickinson O, Benditt DG. Syncope: classification and risk stratification. J Cardiol. 2014;63:171-7.
- Olshansky B, Poole JE, Johnson G, Anderson J, Hellkamp AS, Packer D, et al.;
 SCD-HeFT Investigators. Syncope predicts the outcome of cardiomyopathy patients: analysis of the SCD-HeFT study. J Am Coll Cardiol. 2008;51:1277-82.
- Chan-Tack KM. Subclavian steal syndrome: a rare but important cause of syncope. South Med J. 2001;94:445-7.
- Sheldom R, Rose S, Connoly S, Ritchie D, Koshman ML, Frenneaux M. Diagnostic criteria for vasovagal syncope based on a quantitative history. Eur Heart J. 2006;27:344-50.
- Hatoum T, Sheldon R. A practical approach to investigation of syncope. Can J Cardiol. 2014;30:671-4.
- Mereu R, Sal A, Lim PB. Diagnostic algorithm for syncope. Autonomic Neurosci Basic Clin. 2014;184:10-6.
- Yoerger DM, Marcus F, Sherrill D, Calkins H, Towbin JA, Zareba W, et al. Echocardiographic findings in patients meeting task force criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia: new insights from the multidisciplinary study of right ventricular dysplasia. J Am Coll Cardiol. 2005;45:860-5.
- Krahn AD, Andrade JG, Deyell MW. Selecting appropriate diagnostic tools for evaluating the patient with syncope/collapse. Prog Cardiovas Dis. 2013;402-9.
- Lim PB, Robb D, Lambiase PD. Electrophysiology and ablation of arrhythmias. Br J Hosp Med. 2012;73:312-8.
- Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. Lancet. 1986;1:1352-5.
- Macedo PG, Leite LR, Santos-Neto L, Hachul D. Tilt test: from the necessary to the indispensable. Arq Bras Cardiol 2011;96(3):246-54.
- Raj SR, Coffin ST. Medical therapy and physical maneuvers in the treatment of the vasovagal syncope and orthostatic hypotension. Prog Cardiovasc Dis. 2013;55:425-33.
- Forleo C, Guida P, Iacoviello M, Resta M, Montillo F, Sorrentino S, et al. Head-up tilt testing for diagnosing vasovagal syncope: a meta-analysis. Int J Cardiol. 2013;168:27-35.
- Leman RB, Clarke E, Gillette P. Ischemic heart disease and tilt table testing. PACE. 1999;22:675-7.
- Jones PK, Gibbons CH. The role of autonomic testing in syncope. Autonomic Neurosci Basic Clin. 2014;184:40-5.
- Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Circulation. 2007;115:387-97.
- Hilz MJ, Dütsch M. Quantitative studies of autonomic function. Muscle Nerve. 2006;33:6-20.
- Hatoum T, Sheldon R. A practical approach to investigation of syncope. Can J Cardiol. 2014;30:671-4.
- Colivicchi F, Ammirati F, Melina D, Guido V, Imperoli G, Santini M; Osservatorio Epidemiologico sulla Sincope nel Lazio Study Investigators. Development and
 prospective validation of a risk stratification system for patients with syncope in
 the emergency department: the OESIL risk score. Eur Heart J. 2003;24(9):811-9.
- Quinn JV, Stiell IG, McDermott DA, Sellers KL, Kohn MA, Wells GA. Derivation
 of the San Francisco syncope rule to predict patients with short-term serious outcomes. Ann Emerg Med. 2004;43(2):224-32.
- Del Rosso A, Ungar A, Maggi R, Giada F, Petix NR, De Santo T, et al. Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to general hospital: the EGSYS score. Heart. 2008;94:1620-6.
- Ungar A, Del Rosso A, Giada F, Bartoletti A, Furlan R, Quartieri F, et al. Evaluation of Guidelines in Syncope Study 2 group. Early and late outcome of treated patients referred for syncope to emergency department: the EGSYS 2 follow-up study. Eur Heart J. 2010;31(16):2021-6.

- van Dijk N, Sprangers MA, Boer KR, Colman N, Wieling W, Linzer M. Quality of life within one year following presentation after transient loss of consciousness. Am J Cardiol. 2007;15;100(4):672-6.
- Driscoll DJ, Jacobsen SJ, Porter JC, Wollan PC. Syncope in children and adolescents. JACC. 1997;29(5):1039-45.
- Fischer JWJ, Cho CS. Pediatric syncope: cases from the emergency department. Emerg Med Clin N Am. 2010;(28):501-6.
- Marchiori PE, Farias SN. Síncope. In: Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GGC, Wen CL, et al. (ed). Clínica Médica. Barueri: Manole; 2009. p.380-405.
- Gibson PS, Powrie R, Peipert J. Prevalence of syncope and recurrent presyncope during pregnancy. Obstet Gynecol. 2001;97:4(1):S41-2.
- Huang M, Roeske WR, Hu H, Indik JH, Marcus FI. Postural position and neurocardiogenic syncope in late pregnancy. Am J Cardiol. 2003;92(10)15:1252-3.
- Sorajja D, Nesbitt GC, Hodge DO. Syncope while driving: clinical characteristics, causes, and prognosis. Circulation. 2009;15;120(11):928-34.
- Barbic F, Casazza G, Zamunér AR, Costantino G. Driving and working with syncope. Autonomic Neurosci: Basic Clin. 2014;184:46-52.
- Coffin ST, Raj SR. Non-invasive management of vasovagal syncope. Autonomic Neurosci Basic Clin. 2014;184:27-32.
- Guzman JC, Armaganijan LV, Morillo CA. Treatment of neurally mediated reflex syncope. Cardiol Clin. 2013;31:123-9.
- Shannon JR, Diedrich A, Biaggioni I, Tank J, Robertson RM, Robertson D, et al Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. Am J Med. 2002;112:355-
- McHugh J, Keller NR, Appalsamy M, Thomas SA, Raj SR, Diedrich A, et al. Portal osmopressor mechanism linked to transient receptor potential vanilloid 4 and blood pressure control. Hypertension. 2010;55:1438-43.
- van Dijk N, Quartieri F, Blanc JJ, Garcia-Civera R, Brignole M, Moya A, et al.; PC-Trial Investigators. Effectiveness of Physical Counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope. The Physical Counterpressure manoeuvres trial (PC-Trial). J Am Coll Cardiol. 2006;48:1652-7.
- Tan MP, Newton JL, Chadwick TJ, Gray JC, Nath S, Parry SW. Home orthostatic training in vasovagal syncope modifies autonomic tone: results of a randomized, placebo-controlled pilot study. Europace. 2010;12:240-6.
- Gardenghi G, Rondon UM, Braga AMFW, Scanavacca M, Negrão CE, Sosa E, et al. The effects of exercise training on arterial baroreflex sensitivity in neurally mediated syncope patients. Eur Heart J. 2007;28:2749-55.
- Dendi R, Goldstein DS. Meta-analysis of nonselective versus beta-1 adrenoceptor-selective blockade in prevention of tilt-induced neurocardiogenic syncope. The American Journal of Cardiology. 2002;89:1319-21.
- Sheldon R, Connolly S, Rose S, Klingenheben T, et al. for the POST Investigators. Prevention of Syncope Trial (POST): a randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. Circulation. 2006;113:1164-70.
- Sheldon RS, Morillo C, Krahn A, Medina E, Talajic M, Kus T, et al. A randomized clinical trial of fludrocortisone for prevention of vasovagal syncope (POSTII). Can J Cardiol. 2011;27(5):S335-6.
- Raj SR, Ritchie RS, Sheldon RS; POST II Investigators. The Second Prevention of Syncope Trial (POSTII): a randomized clinical trial of fludrocortisone for the prevention of neutrally mediated syncope: rationale and study design. Am Heart J. 2006;151:1186-7.
- Theodorakis GN, Leftheriotis D, Livanis EG, Flevari P, Karabela G, Aggelopoulou N, et al. Fluoxetine vs. propranolol in the treatment of vasovagal syncope: a prospective, randomized, placebo-controlled study. Eurospace. 2006;8:193-8.
- Di Girolano E, Di Iorio C, Sabatini P, Leonzio L, Barbone C, Barsotti A. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonina reuptake inhibitor, on refractory vasovagal syncope: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Am Coll Cardiol. 1999;33:1227-30.
- Izcovich A, Malla CG, Catalano HN, Guyatt G. Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope. A systematic review. Neurology. 2014;83:1170-7.
- Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN, McElligott MA. Efficacy of midodrine vs. placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. JAMA. 1997;277:1046-51.
- Sheldon RS, Ritchie D, McRae M, Raj S. Norepinephrine transport inhibition for treatment of vasovagal syncope. J Cardiovasc Electrophysiol. 2013;24:799-803.
- Biaggioni I. New developments in the management of neurogenic orthostatic hypotension. Curr Cardiol Rep. 2014;16(542):2-8.
- 100.Sud S, Massel D, Klein GJ, Leong-Sit P, Yee R, Skanes AC, et al. The expectation effect and cardiac pacing for refractory vasovagal syncope. Am J Med. 2007;120(1):54-62.
- Solbiati M, Sheldon RS. Implantable rhythm devices in the management of vasovagal syncope. Autonomic Neurosci Basic Clin. 2014;184:33-9.
- 102. Coffin ST, Raj SR. Ongoing clinical trials for vasovagal syncope: where are we in 2014? Autonomic Neurosci Basic Clin. 2014;184:77-82.

Egberto Reis Barbosa Rubens Gisbert Cury

SUMÁRIO

Conceito, 411

Distúrbios do movimento relacionados aos núcleos da base, 411

Núcleos da base: aspectos fisiopatológicos, 413

Coreias/hemibalismo/atetose, 420

Distonia, 422

Tremores, 424

Tiques e síndrome de Gilles de la Tourette, 426

Referências bibliográficas, 426

Conceito

Distúrbios do movimento são conceituados como disfunções neurológicas caracterizadas por pobreza ou lentidão dos movimentos voluntários na ausência de paresia ou paralisia, ou por atividade motora involuntária representada pelos diversos tipos de hipercinesias. Os principais tipos de distúrbios do movimento estão relacionados no Quadro 1. Entre eles, serão abordados aqueles de maior importância pela frequência:

A.Os relacionados a disfunções dos núcleos da base: parkinsonismo, coreia, balismo, atetose e distonia.

B. Tremores.

C. Tiques.

Distúrbios do movimento relacionados aos núcleos da base

Os distúrbios do movimento relacionados a disfunções dos núcleos da base (parkinsonismo, coreia, balismo, distonia e atetose) tradicionalmente são denominados síndromes extrapiramidais.

São quatro os principais núcleos que compõem o sistema dos núcleos da base:

- O striatum (composto por núcleo caudado e putâmen).
- O globo pálido, que é dividido em duas partes: a parte interna ou medial e a parte externa ou lateral.
- A substância negra, que também é composta por duas partes: a pars compacta e a pars reticulata.
 - O núcleo subtalâmico.

	To the constitution and the transfer and
Parkinso	onismo
Coreia	
Balismo	
Distonia	1
Atetose	
Tique	
Estereot	ipia
Acatisia	
Tremor	
Ataxia	
Mioclon	ia
Hiperec	plexia
Síndron	ne da "mão alienígena"
Síndron	ne das pernas inquietas
Moving	toes/fingers
Pseudoa	atetose
Espasm	o hemifacial
Síndron	ne do homem rígido
Discine	sias paroxísticas
Discine	sias hipnogénicas
Discine	sias psicogênicas

Quadro 1. Classificação dos distúrbios do movimento

Esse conjunto de estruturas forma um sistema que atua em estreita conexão bidirecional com o córtex cerebral, principalmente com as áreas motoras corticais (Figura 1). A compreensão dos fenômenos neurais subjacentes aos distúrbios do movimento relacionados ao núcleos da base requer uma breve revisão da fisiologia e da fisiopatologia dos circuitos relacionados a essas estruturas¹.

Diferentemente de outros sistemas que participam do controle motor, os núcleos da base não têm conexões diretas com a medula espinhal; assim, eles não se conectam diretamente com os motoneurônios.

A principal via de entrada do sistema é o striatum, para onde se projetam aferências provenientes de todo o

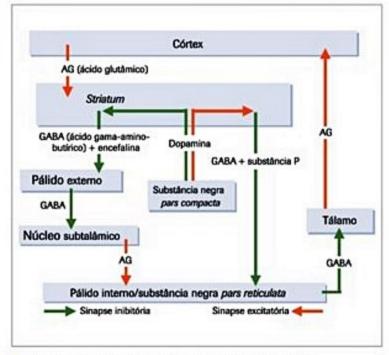


Figura 1. Organização funcional dos núcleos da base. AG: ácido glutâmico; GABA: ácido gama-aminobutírico.

neocórtex (sobretudo o córtex motor e áreas associativas) e de várias estruturas do paleocórtex. As aferências corticais têm ação excitatória sobre o *striatum* e utilizam como neurotransmissor o glutamato².

No striatum, há certa diferenciação quanto às conexões recebidas pelo núcleo caudado e pelo putâmen. O primeiro recebe o maior contingente de fibras provenientes de áreas associativas, principalmente córtex pré-frontal e áreas parietais posteriores, enquanto o maior contingente das aferências corticais para o putâmen tem origem no córtex sensório-motor. Essa diferenciação sugere uma participação do núcleo caudado em funções cognitivas, ao passo que o putâmen parece estar exclusivamente envolvido no controle da motricidade. O striatum recebe também aferências nigrais que provêm da pars compacta da substância negra e tem como neurotransmissor a dopamina. As aferências nigrais têm efeitos diversos em diferentes subpopulações de neurônios estriatais. Dessa forma, atuando sobre receptores dopaminérgicos de tipo D₂, essas aferências inibem neurônios estriatais que se projetam para o pálido externo (primeira estação da via indireta, conforme será explicado adiante) e, agindo sobre receptores dopaminérgicos de tipo D₁, excitam neurônios estriatais que, por uma via direta, destinam-se ao complexo pálido interno/substância negra pars reticulata (via de saída dos núcleos da base)2.3.

O striatum recebe ainda projeções serotoninérgicas de núcleos da rafe; aferências noradrenérgicas do locus ceruleus; aferências glutamatérgicas provenientes dos núcleos centromediano e parafascicular do tálamo; e, em escala mais modesta, aferências provenientes do núcleo pedúnculo-pontino, do globo pálido e do núcleo subtalâmico de Luys.

Nas conexões intraestriatais, a acetilcolina é um neurotransmissor de papel relevante. O principal contingente das aferências estriatais é constituído por neurônios inibitórios, em que o neurotransmissor é o ácido gama-aminobutírico (GABA). Essas aferências destinam-se na sua maior parte ao globo pálido (segmentos interno e externo) e em menor proporção à pars reticulata da substância negra. Os neurônios gabaérgicos estriatais que se projetam para o pálido externo utilizam também o neuropeptídeo encefalina, que atua como neuromodulador na transmissão sináptica. Por outro lado, os neurônios gabaérgicos estriatais, que se projetam para o pálido interno e a substância negra pars reticulata, têm como neuromodulador a substância P, um neuropeptídeo³.

Se o striatum é o ponto-chave como via de entrada do circuito dos gânglios da base, o segmento interno do globo pálido, juntamente com a pars reticulata da substância negra, constituem a via de saída do sistema. Entre a via de entrada (striatum) e a via de saída (globo pálido interno/substância negra pars reticulata), há duas vias de comunicação (vias estriato-palidais): a via direta e a via indireta. A primeira não tem estações intermediárias e a via indireta tem conexões com o pálido externo e o núcleo subtalâmico de Luys antes de atingir a via de saída. As eferências do segmento externo do globo pálido são inibitórias mediadas pelo GABA e se destinam ao núcleo subtalâmico de Luys, que, por sua vez, envia projeções excitatórias glutamatérgicas para o segmento interno do globo pálido e a substância negra pars reticulata.

O maior contingente da via de saída do sistema projeta-se para os núcleos talâmicos ventral lateral e ventral anterior, de onde partem fibras destinadas ao córtex prémotor (área 6), área motora suplementar e córtex motor primário (área 4). As projeções que partem do pálido interno/substância negra pars reticulata e que se destinam ao tálamo são inibitórias mediadas por GABA, ao passo que a via tálamo-cortical é excitatória, e o neurotransmissor envolvido é o glutamato. Há ainda eferências partindo do pálido interno/substância negra pars reticulata que se destinam ao colículo superior e ao núcleo pedúnculo-pontino.

Essa descrição de circuitos e neurotransmissores dos núcleos da base é resumida, visando apenas à exposição dos dados essenciais indispensáveis como introdução para o conhecimento das afecções que afetam essas estruturas. Convém assinalar, porém, que outros neurotransmissores, e ainda neuropeptídeos, estão envolvidos no funcionamento desse complexo sistema.

O papel do circuito dos núcleos da base na atividade motora em condições normais ainda não está devidamente esclarecido, mas as evidências, a partir de dados anatômicos e fisiológicos, indicam que esse sistema não é gerador de movimentos. O circuito motor dos gânglios da base funcionaria facilitando a execução automática de sequências aprendidas de movimento que são geradas no córtex cerebral. Mas as evidências recentes sugerem que os núcleos da base funcionam como um sistema altamente eficiente, que modula o desempenho motor de acordo com resultados positivos e retornos motivacionais, além de possuir uma importante função no aprendizado motor¹.

Núcleos da base: aspectos fisiopatológicos

Os distúrbios do movimento relacionados a disfunções dos núcleos da base são classicamente divididos em dois grupos: as síndromes hipocinéticas (parkinsonismo) e as síndromes hipercinéticas (coreia, balismo, distonia e atetose).

No parkinsonismo, admite-se que, como consequência da disfunção da alça dopaminérgica nigroestriatal, ocorra uma redução da atividade inibitória sobre a via indireta e da atividade excitatória sobre a via direta. Essas alterações, conforme mostra a Figura 2, levam, por mecanismo de cascata na via indireta, a um aumento da atividade excitatória do núcleo subtalâmico sobre a via de saída do sistema (pálido interno/substância negra pars reticulata). Por outro lado, ocorre uma redução da atividade inibitória da via direta sobre o mesmo complexo pálido interno/substância negra pars reticulata. Essas alterações resultam em intensificação da atividade inibitória desse complexo sobre o tálamo e, consequentemente, ocorre uma redução da estimulação cortical exercida pelas projeções tálamo-corticais, resultando em diminuição da iniciativa motora que se expressa na síndrome parkinsoniana.

O modelo fisiopatológico das síndromes hipercinéticas é mais apropriado para as coreias e o balismo (Figura 3). Nessas condições admite-se que, em função de alterações estriatais atingindo preferencialmente neurônios que expressam GABA + encefalina, ocorra redução da atividade inibitória exercida pelo striatum sobre o pálido externo (via indireta). Como decorrência, há intensificação da atividade inibitória do pálido externo sobre o núcleo subtalâmico de Luys e, consequentemente, redução da atividade excitatória exercida por essa estrutura sobre o complexo pálido interno/substância negra pars reticulata, que tem sua atividade diminuída. Na sequência das conexões do circuito, ocorre redução da inibição do tálamo e hiperatividade

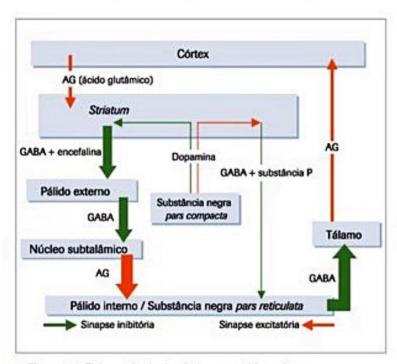


Figura 2. Fisiopatologia da síndrome parkinsoniana. AG: ácido glutâmico; GABA: ácido gama-aminobutírico.

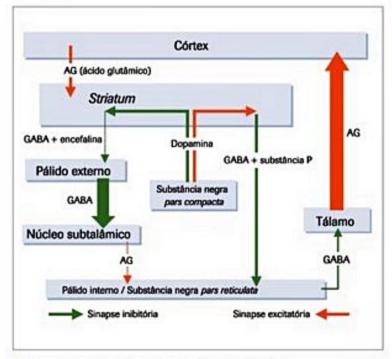


Figura 3. Fisiopatologia da coreia e do balismo.
AG: ácido glutâmico; GABA: ácido gama-aminobutírico.

da alça tálamo-cortical, provocando o aparecimento de movimentos anormais. O balismo é classicamente decorrente de lesões do núcleo subtalâmico de Luys, e a sequência de eventos fisiopatológicos inicia-se nessa estrutura e tem a mesma repercussão sobre o funcionamento do circuito⁴.

Parkinsonismo

O parkinsonismo, entendido como síndrome parkinsoniana de diversas etiologias, é dos mais frequentes distúrbios motores decorrentes de lesão do sistema nervoso central (SNC). Na síndrome parkinsoniana, o quadro clínico basicamente é constituído por bradicinesia, rigidez, tremor e instabilidade postural.

A bradicinesia, ou acinesia, é um distúrbio caracterizado por pobreza de movimentos e a lentidão na iniciação e na execução de atos motores voluntários e automáticos, associada a dificuldade na mudança de padrões motores, na ausência de paralisia. Esse tipo de distúrbio motor pode englobar ainda incapacidade de sustentar movimentos repetitivos, fatigabilidade anormal e dificuldade de realizar atos motores simultâneos. Outras alterações motoras associadas à acinesia são pobreza de movimentos manifestada por redução da expressão facial (hipomimia); diminuição da expressão gestual corporal, incluindo a diminuição ou ausência dos movimentos associados dos membros superiores durante a marcha (marcha em bloco); e redução da deglutição automática da saliva, levando a acúmulo e perda pela comissura labial (sialorreia).

A acinesia e os distúrbios correlatos mencionados interferem decisivamente na atividade motora voluntária, sobretudo automática, e levam a dificuldades que se manifestam nos atos motores básicos da vida diária como a marcha, a fala e as atividades que requerem a conjugação de atos motores como a alimentação, o vestir-se e a higiene corporal. A escrita tende à micrografia. A marcha se desenvolve a pequenos passos, às vezes arrastando os pés, e há perda dos movimentos associados dos membros superiores (marcha em bloco), hesitações no seu início, interrupções e aceleração involuntária. Na fala, há comprometimento da fonação e da articulação das palavras, configurando um tipo de disartria denominada hipocinética.

A rigidez é outra anormalidade motora quase sempre presente na síndrome parkinsoniana. Trata-se de uma forma de hipertonia denominada plástica, em que há resistência à movimentação passiva dos membros, que pode ser contínua ou intermitente, esta configurando o fenômeno da roda denteada. Outra característica da hipertonia plástica é o acometimento preferencial da musculatura flexora, o que determina alterações típicas da postura, com anteroflexão do tronco e semiflexão dos membros (postura simiesca).

O tremor parkinsoniano é clinicamente descrito como sendo de repouso, exacerbando-se durante a marcha, no esforço mental e em situações de tensão emocional, diminuindo com a movimentação voluntária do segmento afetado e desaparecendo com o sono. A frequência varia de quatro a seis ciclos por segundo e costuma envolver preferencialmente as mãos, com alternância entre pronação e supinação.

A instabilidade postural é decorrente da perda de reflexos de readaptação postural. Esse distúrbio, que não é comum em fases iniciais de evolução do parkinsonismo, podendo se manifestar apenas durante mudanças bruscas de direção durante a marcha, posteriormente pode se agravar e provocar quedas frequentes.

Etiologia

Estabelecido o diagnóstico sindrômico de parkinsonismo, passa-se à identificação de sua causa. As diversas formas de parkinsonismo podem ser classificadas em três tipos básicos: parkinsonismo primário (doença de Parkinson idiopática – DP – e as formas hereditárias), parkinsonismo secundário e parkinsonismo-plus ou atípico. O diagnóstico de parkinsonismo primário pressupõe a exclusão das outras duas formas, que serão, portanto, abordadas inicialmente.

Parkinsonismo secundário

As principais causas de parkinsonismo secundário estão relacionadas no Quadro 2. Entre elas, destacam-se as drogas que bloqueiam os receptores dopaminérgicos, como neurolépticos e antivertiginosos (bloqueadores dos canais de cálcio), representados pela flunarizina e pela cinarizina. Dado importante a ser considerado é que o parkinsonismo induzido por drogas pode persistir por semanas ou meses após a retirada do agente causador. Dessa forma, as informações de anamnese a serem obtidas em pacientes portadores de parkinsonismo devem ser bastante minuciosas em relação a esse aspecto.

Observando-se o Quadro 3, nota-se que a identificação das demais causas de parkinsonismo secundário pode ser feita por meio de dados de anamnese, exames de neuro-

Quadro 2. Causas de parkinsonismo secundário

Drogas: neurolépticos (fenotiazínicos, butirofenonas, tioxantenos, reserpina, tetrabenazina), antieméticos (metoclopramida), bloqueadores dos canais de cálcio (cinarizina, flunarizina), amiodarona, lítio

Intoxicações exógenas: manganês, monóxido de carbono, dissulfeto de carbono, metil-fenil-tetra-hidroperidina (MPTP), metanol, organofosforados, herbicidas (paraquat, glifosato)

Infecções: encefalites virais, neurocisticercose e síndrome da imunodeficiência adquirida

Doença vascular cerebral

Traumatismo cranioencefálico

Processos expansivos do sistema nervoso central

Hidrocefalia

Distúrbios metabólicos: hipoparatireoidismo

imagem e, eventualmente, investigação metabólica para hipoparatireoidismo.

Parkinsonismo atípico

Parkinsonismo-plus, ou atípico, é a denominação empregada para caracterizar quadros neurológicos em que uma síndrome parkinsoniana, geralmente apenas expressada por acinesia e rigidez (sem tremor), associa-se a distúrbios autonômicos, cerebelares, piramidais, de neurônio motor inferior ou, ainda, de motricidade ocular extrínseca. O parkinsonismo atípico, ao contrário do que ocorre com a DP, geralmente se instala de forma simétrica e responde mal a drogas de efeito antiparkinsoniano, inclusive a levodopa. Essa forma de parkinsonismo se relaciona a uma série de moléstias neurológicas degenerativas ou dismetabólicas, que podem ser didaticamente divididas em dois grupos:

Quadro 3. Principais diferenças entre a paralisia supranuclear progressiva e a doença de Parkinson

Paralisia supranuciear progressiva	Doenças de Parkinson
Parkinsonismo simétrico	Assimetria no início
Instabilidade postural e quedas precoces	Instabilidade postural e quedas tardias
Postura do tronco em extensão	Postura em flexão
Expressão facial de "espanto"	Hipomimia
Tremor de repouso incomum	Tremor de repouso frequente
Frequência de piscamento: 3-5/ min	Frequência de piscamento: 10-14/min
OSV proeminente	Eventual OSV para cima
Posturas distônicas de predomínio axial	Posturas distônicas com predomínio em membros
Redução de diâmetro do mesencéfalo à RM	Alterações inespecíficas à RM
Resposta precária à levodopa	Boa resposta à levopoda

- Doenças, geralmente esporádicas, que se instalam na meia-idade (após os 40 anos). Essas doenças neurodegenerativas são as que oferecem maiores dificuldades para serem distinguidas da DP porque, do mesmo modo que a forma clássica dessa moléstia, instalam-se na meia- idade (acima dos 40 anos) e geralmente são esporádicas. O reconhecimento precoce dessas moléstias reveste-se ainda de grande importância porque todas apresentam prognóstico pior que a DP. Entre elas, estão a paralisia supranuclear progressiva (PSP), a atrofia de múltiplos sistemas (AMS), a degeneração corticobasal (DCB) e a demência com corpos de Lewy (DCR). Portanto, por conta da relevância desse grupo de moléstias na diferenciação com a DP, será apresentada uma breve descrição de suas características com ênfase nos critérios habitualmente empregados para sua identificação5:
- A PSP é uma taupatia que se apresenta na sua forma mais típica como uma síndrome parkinsoniana na qual sobressai a instabilidade postural, culminando com quedas frequentes que, diferentemente do que ocorre na DP, são acentuadas já em fase inicial da doença, e paralisia do olhar vertical com sacadas hipométricas ou lentas, particularmente ao olhar para baixo². A imagem de ressonância magnética (RM) geralmente mostra atrofia mesencefálica. No Quadro 3, estão especificadas as principais diferenças entre a PSP e a DP6.
- A AMS é uma doença que pode se manifestar de duas formas: uma com predomínio de parkinsonismo (forma rígido-acinética ou estriatonigral) e outra com predomínio de alterações cerebelares (tipo atrofia olivo-pontocerebelar), ambas associadas a distúrbios autonômicos graves (hipotensão postural, impotência sexual e disfunção de esfíncter vesical) e podendo estar associadas a liberação piramidal. A forma rígido-acinética é a mais comum (cerca de 80% dos casos) e pode ser confundida com a DP. A denominação síndrome de Shy-Drager é frequentemente empregada para designar essa forma da AMS. A RM em pacientes com AMS pode revelar alterações de sinal no putâmen, além de atrofia de tronco cerebral e cerebelo que, embora não específicas, não são encontradas na DP.
- A DCB é uma doença degenerativa relacionada à proteína de tau, descrição mais recente, mais rara, de início mais tardio e de mais difícil caracterização do que a PSP e a AMS. Na sua forma mais conhecida, a DCB se apresenta com uma síndrome rígido-acinética (às vezes, com posturas distônicas), com acentuada e persistente assimetria, associada a uma ou mais das seguintes manifestações de disfunção cortical: apraxia ideomotora, síndrome da "mão alienígena", alterações sensoriais corticais (p. ex., fenômeno de extinção, agrafoestesia, estereoagnosia) ou mioclonias corticais. À RMD, geralmente apresenta atrofia do lobo parietal de forma assimétrica e atrofia do corpo caloso. Da mesma forma que a PSP e a AMS, a DCB responde mal à levodopa⁷.
- Os corpos de Lewy, inclusões intraneuronais tipicamente encontradas na substância negra de pacientes com DP, no fim dos anos de 1970, começaram a ser iden-

tificados em várias outras áreas do encéfalo, incluindo o córtex cerebral, em indivíduos que haviam falecido com quadro demencial. Definiu-se, a partir de então, uma nova entidade nosológica denominada demência com corpos de Lewy (DCL), em que as características clínicas predominantes são parkinsonismo e demência, frequentemente associados a quadro alucinatório visual. Cerca de 15 a 20% dos pacientes com DP desenvolvem quadro demencial em fases avançadas da doença. Contrariamente, na DCL o quadro demencial está presente em fases iniciais da evolução da moléstia. Por outro lado, alucinações visuais espontâneas, não relacionadas a efeito de drogas, são extremamente raras na DP, mas frequentes na DCL. Embora para critérios de diagnóstico da DCL seja incluído apenas o parkinsonismo espontâneo, pacientes com essa moléstia que não apresentam sinais de parkinsonismo são muito suscetíveis a desenvolver esse tipo de alteração quando tratados com neurolépticos, mesmo em baixas doses, drogas que frequentemente são empregadas para controlar as alucinações visuais ou outros distúrbios psiquiátricos. Esse tipo de resposta aos neurolépticos em pacientes ainda não diagnosticados pode levantar a suspeita de DCL.

- 2. Doenças frequentemente com história familiar positiva, instaladas antes dos 40 anos de idade. Esse grupo de doenças é mais facilmente distinguível da DP por suas características básicas, já mencionadas: instalação precoce e frequente positividade de história familiar. No Quadro 4, constam as principais moléstias desse grupo, das quais será destacada apenas a doença de Wilson:
- Em pacientes com parkinsonismo de início precoce, a doença de Wilson deve sempre ser considerada e
 investigada por meio do estudo do metabolismo do cobre, pois demanda tratamento específico. A presença de
 sinais de parkinsonismo é comum em pacientes com
 doença de Wilson. Barbosa et al.

 **constataram a presença
 de algum sinal de parkinsonismo em 86% de 95 casos
 com manifestações neurológicas; contudo, na doença de
 Wilson, na maioria dos casos o parkinsonismo está
 associado a quadro distônico ou tremor postural, dado
 que facilita o diagnóstico. Outro elemento que pode

Quadro 4. Parkinsonismo atípico: instalação precoce e/ou com história familiar

Doença de Wilson

Forma rígida da doença de Huntington (variante de Westphal)

Doença de Hallervorden-Spatz

Calcificação estriato-pálido-denteada (síndrome de Fahr)

Degeneração palidal (pura ou pálido-luysiana/nigral/nigro-espinal/ nigro-luysiana/dentato-rubro-pálido-nigral)

Parkinsonismo com neuroacantocitose

Doença de Machado-Joseph

Demência frontotemporal com parkinsonismo (Cr/17)

Complexo parkinsonismo-demência-esclerose lateral amiotrófica de Guam

Parkinsonismo atípico das Antilhas (Guadalupe)

auxiliar na identificação dessa moléstia é a presença de anel de Kayser-Fleischer, consequente ao depósito de cobre na córnea, que é encontrado em virtualmente todos os casos que expressam alterações neurológicas.

Parkinsonismo primário: doença de Parkinson

Na DP, o quadro clínico é dominado pelas manifestações motoras representadas pela síndrome parkinsoniana, mas alterações não motoras frequentemente estão presentes. Dessa forma, pacientes com DP podem apresentar, além das manifestações motoras, alterações cognitivas, psiquiátricas, autonômicas, dor e distúrbios do sono. As alterações cognitivas em fases iniciais da moléstia, quando presentes, geralmente são discretas (disfunção executiva) e sem repercussão significativa sobre o desempenho cognitivo. Em cerca de 15 a 20% dos casos, no entanto, em fases adiantadas da evolução da doença podem ser observadas alterações cognitivas graves, configurando um quadro demencial. No contexto das alterações psiquiátricas da DP, destaca-se a depressão, que está presente em cerca de 40% dos pacientes e pode ocorrer em qualquer fase da evolução da doença. Entre as alterações autonômicas, a mais frequente é a obstipação intestinal, porém podem estar ainda presentes: sudorese excessiva, hipotensão postural e alterações de esfincter vesical. A dor é um sintoma comum, geralmente musculoesquelética ou relacionada à distonia, com piora da intensidade no estado "off".

O diagnóstico da DP, quando a moléstia apresentase como uma síndrome parkinsoniana típica, geralmente não oferece dificuldades. Porém, em fases iniciais ou mesmo em fases mais avançadas, o parkinsonismo pode se apresentar de forma fragmentária, dificultando o seu reconhecimento.

Essas formas fragmentárias de parkinsonismo podem ser divididas em dois tipos básicos: a forma rígido-acinética, caracterizada pela presença de acinesia e/ou rigidez, e a forma tremulante, na qual o tremor é o sintoma mais proeminente. Nas formas rígido-acinéticas, a diferenciação deve ser feita principalmente em relação às formas de parkinsonismo atípico descritas anteriormente e, ainda, quadro depressivo ou hipotireoidismo. Em situações em que o quadro rígido-acinético é unilateral, a dificuldade motora pode simular hemiparesia por conta da disfunção do trato córtico-espinal (lesão piramidal). A ausência de outras anormalidades comumente presentes na síndrome piramidal como hipertonia elástica, hiper-reflexia, sinal de Babinski e abolição do reflexo abdominal, permite a diferenciação?

Na síndrome parkinsoniana que se expressa apenas por tremor, o diagnóstico diferencial deve ser feito em relação ao tremor essencial. As diferenças básicas entre os dois tipos de tremor constam no Quadro 5.

Deve-se mencionar, ainda, que atualmente duas formas dessa moléstia podem ser distinguidas. A forma clássica, de início na meia-idade, e a forma genética, geralmente de início mais precoce e frequentemente com história familiar positiva. Atualmente, vários tipos da forma genética da DP são conhecidos e designados pela

tremor esser	 Diagnóstico diferencial entre tremor parkinsoniano e ncial
Tremor parl	kinsoniano
Repouso	
Unilateral/as	simétrico
Pode acome	ter áreas localizadas do segmento cefálico
História fami	iliar positiva em 5-10% dos casos
Responde a	drogas dopaminérgicas e anticolinérgicas
Tremor ess	encial
Postural	
Simétrico/dis	screta assimetria
Pode acome	ter segmento cefálico
Melhora con	n álcool
História fami	liar positiva em 30-40% dos casos
Responde a	betabloqueadores e primidona

sigla Park, com dezessete subtipos descritos até o momento. O mais frequente desses tipos é o Park 2, que se manifesta com caráter recessivo, tendo sido encontrado em populações das mais diversas etnias, inclusive no Brasil, conforme constatado no estudo de Chien et al.¹⁰

Tratamento

As síndromes parkinsonianas determinadas por drogas, algumas intoxicações exógenas (p. ex., por organofosforados) e processos expansivos do SNC geralmente são controlados apenas com remoção da causa básica. Parkinsonismo encefalítico ou pós-encefalítico, vascular, metabólico e o decorrente de certas intoxicações exógenas (p. ex., por manganês, por herbicidas) geralmente são definitivos e as tentativas de tratamento sintomático seguem as diretrizes que serão abordadas a seguir.

As principais drogas utilizadas no tratamento do parkinsonismo e no tratamento sintomático da DP são: levodopa, agonistas dopaminérgicos, anticolinérgicos e amantadina. Drogas que bloqueiam a metabolização da dopamina, como inibidores da monoamino-oxidase (selegilina, rasagilina – esta ainda não comercializada no Brasil), como ou da catecol-orto-metil-transferase (COMT), como tolcapone e entacapone, podem potencializar o efeito da levodopa (Quadro 6).

A seguir, serão apresentados os principais aspectos do emprego dessas drogas no tratamento da DP e, em tópico a parte, breves considerações sobre o tratamento neuroprotetor e o tratamento cirúrgico nessa moléstia.

Levodopa

A levodopa é transformada em dopamina sob a ação da enzima dopa-carboxilase. Essa transformação, porém, pode ocorrer perifericamente, antes do SNC ser alcançado. A dissipação periférica da levodopa, além de determinar efeitos colaterais (naúseas, vômitos, diminuição do apetite, hipotensão postural e arritmia cardíaca) decorrentes da formação de dopamina, leva à necessidade do uso de doses

Quadro 6. Drogas utilizadas no tratamento do parkinsonismo

Drogas que aumentam a atividade dopaminérgica

Precursores da dopamina: levodopa

Bioqueadores da degradação de levodopa e dopamina: tolcapone, entacapone, selegilina, rasagilina

Bloqueadores da recaptação da dopamina: amantadina

Agonistas dopaminérgicos: bromocriptina, lisurida, pergolida, piribedil, apomorfina, cabergolina, ropinirol, pramipexol eotigatina

Drogas que reduzem a atividade colinérgica

Anticolinérgicos: biperideno, triexifenidil

elevadas, cerca de 3 a 4g/dia. O emprego de inibidores periféricos da dopa-descarboxilase (carbidopa e benserazida) permite o controle da maioria desses efeitos colaterais e a redução da dosagem, que variam de acordo com a gravidade do quadro, oscilando entre 250 e 1.500 mg/dia, em doses fracionadas, a depender do comprometimento motor e funcional do paciente^{11,12}.

Embora a levodopa continue sendo o "padrão-ouro" no tratamento da DP, seu uso em longo prazo é associado a uma série de efeitos adversos, como perda de
eficácia, flutuações do desempenho motor, discinesias
e complicações neuropsiquiátricas. Além disso, ocorrem na DP sintomas que não respondem bem à levodopaterapia, como instabilidade postural e acinesia súbita (bloqueio ou *freezing*). Uma busca intensa por
novas drogas que possibilitem uma melhora no controle clínico da DP, especialmente visando retardar o aparecimento dessas flutuações motoras ou tratá-las, levou
ao desenvolvimento de opções terapêuticas que serão
abordadas mais adiante¹³.

Nas fases iniciais da doença, levodopa produz um efeito clínico significativo e prolongado, que dura muito mais tempo que a própria meia-vida da droga. Supõe-se que isso ocorra por conta de um processo de captação da droga pelos terminais dopaminérgicos remanescentes no striatum, o que leva a síntese, armazenamento e liberação controlada da dopamina. Com o tempo, a maioria dos pacientes experimenta as flutuações motoras em relação a sua resposta à levodopa, por conta de diversos fatores: avanço da DP com redução progressiva da população de neurônios nigrais e, portanto, diminuição da capacidade de armazenamento da levodopa exógena; extensão do processo degenerativo a outros sistemas neuronais; e fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos relacionados à própria levodopa¹⁴.

Admite-se que, entre os fatores diretamente relacionados ao uso crônico da levodopa e implicados no aparecimento de algumas das complicações aqui referidas, está a estimulação intermitente dos receptores dopaminérgicos exercida pela dopamina gerada a partir dessa droga. Sabe-se que, em condições fisiológicas, a estimulação de receptores determinada pela dopamina endógena é contínua (tônica). A estimulação intermitente de receptores dopaminérgicos pela levodopa decorre de oscilações de sua biodisponibilidade: meia-vida curta, condições variáveis de esvaziamento gástrico, absorção intestinal e passagem pela barreira hematoencefálica. A estimulação intermitente de receptores dopaminérgicos estriatais, por meio de mecanismos interativos entre esses receptores e receptores de glutamato, gera respostas anormais a partir de neurônios estriatais cuja expressão clínica são as discinesias induzidas por levodopa^{15,16}.

A partir desses dados, pode-se inferir que todas as intervenções farmacológicas que melhorem a biodisponibilidade de levodopa devem contribuir para minimizar as complicações crônicas da levodopaterapia. Entre essas intervenções, pode-se incluir: medidas dietéticas visando a reduzir a competição dos aminoácidos ingeridos; formulações de levodopa de liberação gradual; e inibidores enzimáticos com capacidade de poupar levodopa. As principais complicações motoras relacionadas à levodopaterapia são: redução da duração do efeito do medicamento (wearing-off) e as discinesias, representadas por movimentos involuntários coreicos ou distônicos, axiais e/ou nos membros, geralmente no pico do efeito da medicação.

As principais alterações mentais decorrentes do uso crônico da levodopa são: distúrbios do sono, alucinações visuais e delírios. Esses efeitos colaterais são mais frequentes em pacientes com idade avançada e evidências de comprometimento de funções cognitivas. Nessa situação, é recomendável a redução da dose. Caso essa medida acarrete piora inaceitável do parkinsonismo, é recomendável manter a dose e introduzir um neuroléptico com baixa afinidade por receptores dopaminérgicos estriatais (D₁ e D₂), como a quetiapina e a clozapina¹⁷.

Inibidores da catecol-orto-metiltransferase

A catecol-orto-metiltransferase (COMT) é uma enzima que catalisa a transferência do radical metil da S--adenosil-L-metionina para os substratos-alvo. A COMT atua sobre a levodopa tanto em nível periférico como no SNC. Esse processo acarreta dissipação da levodopa. Portanto, o emprego dos inibidores da COMT (ICOMT) permite a potencialização dos efeitos da levodopa. As drogas atualmente disponíveis neste grupo são: e tolcapone, com ação central e periférica e entacapone, com ação predominantemente periférica. Tolcapone é empregada em dose habitual de 300 mg/dia, dividida em três tomadas. A entacapone é prescrita em doses de 200 mg a cada dose de levodopa, até dose máxima de 1.600 mg/dia. As indicações mais precisas para o emprego dessas medciações, cujo efeito está condicionado ao uso concomitante com a levodopa, são para o tratamento do wearing-off (encurtamento da duração do efeito de cada dose) e perda de potência da levodopa. O seu uso em fases mais precoces da DP, por ocasião da introdução da levodopaterapia, com a finalidade de proporcionar níveis plasmáticos mais estáveis e possivelmente reduzir, em longo prazo, a incidência de complicações, ainda é matéria controversa. Os efeitos colaterais mais comuns dos ICOMT estão relacionados ao aumento da atividade dopaminérgica e, portanto, são os mesmos da levodopa. Há, porém, alguns efeitos colaterais próprios dessas drogas, como: anorexia, náuseas e diarreia. Por conta da ocorrência de casos de hepatotoxicidade fatal (relacionada a tolcapone), os níveis de enzimas hepáticas dos pacientes em uso de tolcapone devem ser monitorados.

Agonistas dopaminérgicos

Os agonistas dopaminérgicos são drogas que estimulam diretamente os receptores da região pós-sináptica, substituindo a ação da dopamina. Seu efeito terapêutico é inferior ao da levodopa, mas nas fases iniciais da doença podem ser tão efetivos quanto ela. São divididos em dois grupos farmacológicos principais:

- A. Ergolínicos, que são os mais antigos, como a bromocriptina, a pergolida e a cabergolina;
- B. Não ergolínicos, como o pramipexol, o ropinirol e a rotigotina.

Além deles, inclui-se também no grupo dos agonistas dopaminérgicos a apomorfina, o mais antigo deles, não disponível no mercado brasileiro.

Esses agentes têm eficácia comparável, mas os não ergolínicos (pramipexol e ropinirol) têm um perfil de efeitos colaterais mais favorável e, por essa razão, são os mais utilizados atualmente. O pramipexol é empregado em dose de 0,75 a 4,5 mg/dia, dividida em três tomadas, e o ropinirol é usado em dose de 3 a 15 mg, também dividida em três vezes¹⁸⁻²¹.

Anticolinérgicos

Os anticolinérgicos (biperideno, triexifenidil), a mais antiga modalidade farmacológica utilizada no tratamento da DP, podem ser empregados em doses de 2 a 12 mg/dia, com intervalos de 4 horas. O seu mecanismo de ação tem como base a redução da atividade colinérgica, contribuindo para o restabelecimento do equilíbrio acetilcolina/dopamina em nível estriatal. Os anticolinégicos vêm progressivamente perdendo espaço no arsenal terapêutico empregado nessa moléstia por duas razões:

- Reduzida capacidade de controlar a bradicinesia, embora apresentem ação satisfatória sobre o tremor parkinsoniano.
- 2. Tradução frequente de efeitos colaterais anticolinérgicos sistêmicos (sialosquese, obstipação intestinal e retenção urinária) e, em pacientes mais idosos e/ou com disfunção cognitiva, podem comprometer o desempenho cognitivo, ou mesmo provocar estado confusional ou alucinações.

Além dessas limitações, há certa preocupação quanto a efeitos mais permanentes dessas drogas sobre áreas cerebrais que integram os processos cognitivos. Embora esse tipo de ação deletéria não tenha sido definitivamente comprovado, estudos demonstraram maior densidade e alterações anatomopatológicas de tipo Alzheimer (placa amiloide e emaranhado neurofibrilar) em pacientes com DP que haviam recebido tratamento com anticolinérgicos por mais de 2 anos do que naqueles tratados com essas drogas por período inferior.

Portanto, atualmente, os anticolinérgicos são drogas de segunda linha no tratamento da DP e melhor indicados para pacientes mais jovens que apresentam tremor como manifestação predominante da doença.

Amantadina

A atividade antiparkinsoniana dessa droga, que é um agente antiviral, foi descoberta casualmente. A sua potência é consideravelmente menor do que a da levodopa e as investigações sobre seu mecanismo de ação evidenciam uma atividade dopaminérgica, principalmente por meio de bloqueio da recaptação de dopamina na fenda sináptica, e atividade anticolinérgica. A amantadina atua ainda como antagonista de receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), um dos tipos de receptor para ácido glutâmico. Portanto, poderia reduzir a hiperatividade de projeção glutamatérgica do núcleo subtalâmico sobre o segmento interno do globo pálido, aspecto crucial na fisiopatologia da DP. A ação antiglutamatérgica pode explicar o efeito da amantadina sobre discinesia induzida por levodopa.

A posologia utilizada é de 100 a 300 mg/dia, divididas em três vezes. Os efeitos colaterais mais importantes são confusão mental, alucinações, insônia e pesadelos, especialmente em pacientes muito idosos. Efeitos colaterais periféricos incluem livedo reticular e edema de membros inferiores. Esses efeitos raramente limitam o uso da droga, que, quando necessário, deve ser retirada gradualmente.

Tratamento neuroprotetor na doença de Parkinson

Um dos maiores obstáculos para o desenvolvimento de terapias neuroprotetoras na DP é a compreensão ainda incompleta da causa primária da doença. Dos vários mecanismos provavelmente implicados, ação de neurotoxinas ambientais, produção de radicais livres, disfunção mitocondrial, excitotoxicidade, agregação de proteínas e predisposição genética são os mais relevantes.

Medicamentos utilizados para o tratamento sintomático, como a selegilina, a rasagilina, o pramipexol e a levodopa, mostraram potenciais efeitos neuroprotetores nas fases iniciais da doença, embora mais estudos sejam necessários para confirmar tais dados. Inúmeros estudos sugerem que o consumo de cigarros e a exposição a outras formas de tabaco reduzem o risco para desenvolvimento da DP, e essa redução parece ser dose-dependente. Da mesma forma, a prática de atividade física e o consumo de cafeína parecem reduzir o risco para DP, sendo que a última age como inibidora dos receptores de adenosina A2A, o que poderia resultar tanto em efeito antiparkinsoniano sintomático quanto, alternativamente, em efeito neuroprotetor, como sugerido em modelos animais^{22,23}.

Estratégias de tratamento na doença de Parkinson

A avaliação dos benefícios das medicações antiparkinsonianas disponíveis e de seus riscos, para cada indivíduo, deve guiar inicialmente o tratamento da DP de início recente⁶. Em geral, o objetivo do tratamento de pacientes com DP é o controle dos sintomas funcionalmente prejudiciais, devendo-se levar em conta: se o lado afetado é o dominante ou não, se o paciente tem vida profissional ativa ou não; o tipo de sintoma parkinsoniano presente (p. ex., a bradicinesia pode ser mais incapacitante que o tremor), idade e alterações cognitivas do paciente.

O primeiro item a ser considerado no paciente recém-diagnosticado é a neuroproteção. Não há, até o presente momento, agente farmacológico que seja comprovadamente eficaz para estacionar ou retardar o processo degenerativo da DP, mas as drogas com potencial efeito neuroprotetor, anteriormente mencionadas, podem ser utilizadas.

Como terapia sintomática, nessa fase inicial, podem ser associados à selegilina, um anticolinérgico e/ou amantadina. Pacientes com menos de 70 anos de idade, com funções cognitivas preservadas, geralmente toleram bem os anticolinérgicos. Porém, em pacientes com mais de 70 anos ou com déficit cognitivo, os efeitos colaterais dessas últimas drogas podem impedir seu uso.

Não há dúvida, portanto, de que para pacientes com a doença iniciada em idade mais avançada, especialmente após os 70 anos, a levodopa é a droga de escolha.

Quando na evolução da DP torna-se necessária a introdução de drogas mais potentes de efeito sintomático, surge nova controvérsia concernente à introdução precoce ou tardia da levodopa e ao papel dos agonistas dopaminérgicos no tratamento da DP. Os principais argumentos contra o uso precoce da levodopa são a sua possível toxicidade e o maior risco de induzir flutuações motoras ou discinesias quando comparada com agonistas dopaminérgicos.

A postergação da terapia dopaminérgica, seja com levodopa ou agonistas dopaminérgicos, é contestada por Schapira e Obeso⁷, que consideram que os mecanismos compensatórios que se instalam no circuito dos núcleos da base como decorrência da insuficiência dopaminérgica acabam por agravar a evolução da DP. Esses mecanismos representados por aumento do turnover estriatal da dopamina, aumento da sensibilidade dos receptores dopaminérgicos, up-regulation dos níveis de encefalina estriopalidal e aumento da atividade glutamatérgica do núcleo subtalâmico (inclusive nas suas projeções para a substância negra pars compacta) poderiam exercer efeito deletério para os neurônios nigrais por meio de aumento da demanda metabólica, estresse oxidativo e excitotoxicidade. Portanto, com base nessas premissas e em outros estudos sobre o efeito neuroprotetor dos antiparkinsonianos, atualmente opta-se por, uma vez feito o diagnóstico de DP, iniciar o tratamento medicamentoso.

A hipotética toxicidade da levodopa estaria relacionada à teoria do estresse oxidativo, provocado pela metabolização oxidativa da dopamina em neurônios nigrais. Corroborando essa hipótese, alguns estudos in vitro mostraram que a levodopa e a dopamina são tóxicas para neurônios em cultura⁹. Por outro lado, os argumentos contra a neurotoxicidade da levodopa são mais consistentes e incluem evidências de natureza experimental, anatomopatológica e clínica¹⁰⁻¹². Portanto, está se firmando um consenso contra a toxicidade da levodopa. Contudo, a despeito da opinião corrente de que a levodopa não é neurotóxica, os efeitos colaterais em longo prazo dessa droga, principalmente as flutuações motoras e as discinesias, devem ser ponderados quando se coloca a questão da sua introdução precoce. Nesse aspecto, insere-se outro debate: o uso de agonistas dopaminérgicos em monoterapia ou em associação com levodopa minimizaria essas complicações?

Nos últimos anos, foram realizados, três estudos com metodologia científica rigorosa (duplo-cegos, randomizados e multicêntricos) que compararam os resultados do uso em longo prazo de levodopa isoladamente com os agonistas dopaminérgicos pramipexol¹⁹ ou ropinirol²⁰. Além disso, o estudo de Holloway et al.²¹ foi uma extensão do iniciado em 2000 pelo Parkinson Study Group.

Nesses três estudos, era permitido aos pacientes recebendo o agonista em monoterapia, a qualquer momento, associar o uso da levodopa. Em todos eles, os pacientes recebendo o agonista dopaminérgico em monoterapia ou em associação apresentaram menor frequência de complicações motoras (flutuações motoras e discinesias). Admite-se que as complicações motoras induzidas pela levodopa estão estreitamente vinculadas à estimulação pulsátil de receptores dopaminérgicos. Dessa forma, a menor incidência delas em pacientes que fazem uso de agonistas dopaminérgicos é atribuída à meia-vida mais longa dessas drogas, que, portanto, teriam uma atuação mais tônica sobre os receptores dopaminérgicos estriatais.

Cabem, entretanto, ainda algumas observações sobre os estudos citados. Primeiramente, é preciso frisar que eles mostraram de forma inequívoca que a levodopa foi mais eficaz no controle do parkinsonismo que os agonistas dopaminérgicos. Caso escalas de qualidade de vida tivessem sido aplicadas aos pacientes, possivelmente refletiriam essa diferença e haveria mais um subsídio para julgar vantagens e desvantagens da monoterapia comparada com os agonistas. Deve-se também considerar que o custo do tratamento com agonistas dopaminérgicos é mais alto comparado com o da levodopa. Por fim, deve ser ressaltado que nos três estudos comparou-se levodopa com agonista dopaminérgico associado ou não à levodopa e a frequência de complicações psiquiátricas (alucinações) foi sempre menor no grupo recebendo levodopa em monoterapia.

Quando o controle clínico não é obtido com o uso das medicações atualmente disponíveis, o tratamento cirúrgico deve ser considerado, tema a ser comentado no tópico a seguir.

Tratamento cirúrgico da doença de Parkinson

Ao contrário do que ocorreu em relação às técnicas cirúrgicas anteriormente introduzidas para o tratamento da DP, a palidotomia foi proposta com uma base racional, calcada nos atuais conhecimentos sobre a fisiopatologia da DP. Admite-se, atualmente, que a insuficiência dopaminérgica decorrente da lesão nigral na DP determina uma desorganização nos circuitos pálido-estriatais, que tem

como resultado final um aumento da atividade inibitória do pálido interno (GPI) sobre o tálamo motor.

Esses novos conceitos sugeriam que lesões do núcleo subtalâmico ou do GPI poderiam reduzir a atividade excitatória aumentada do GPI. De fato, evidências experimentais e, mais recentemente, de séries de pacientes submetidos à palidotomia, vieram a confirmar as projeções.

A experiência acumulada com a palidotomia tem evidenciado resultados satisfatórios. A melhora do parkinsonismo ocorre imediatamente após o procedimento, embora possa oscilar em sua graduação nas semanas seguintes até alcançar um patamar estável. A palidotomia unilateral determina uma regressão do parkinsonismo no hemicorpo contralateral que varia entre 20 e 60% e, curiosamente, observa-se uma melhora, ainda que muito mais modesta, no hemicorpo ipsilateral. A palidotomia bilateral, mesmo que realizada em tempos diferentes, pode determinar agravamento da disartria e aparecimento de disfunções cognitivas, portanto, hoje em dia, é somente realizada em casos selecionados. Entre os componentes básicos da síndrome parkinsoniana, os que respondem de modo mais satisfatório são a acinesia e a rigidez, além de melhorar de forma satisfatória a discinesia. A melhora do tremor é inferior à observada na talamotomia. Por essa razão, para pacientes com quadro parkinsoniano em que predomina essa manifestação, a palidotomia não é o procedimento de escolha. Com as modernas técnicas de cirurgia estereotáxica, as complicações relacionadas a esse procedimento ocorrem com baixa frequência (inferior a 10%) e geralmente são transitórias. As principais são: hematoma no globo pálido ou em algum ponto no trajeto de acesso a essa estrutura e, consequentemente, aparecimento de déficits motores, crise convulsiva, e déficits, geralmente permanentes de campo visual, determinados por lesão da via óptica.

A estimulação cerebral profunda para tratamento de DP ou mesmo outros distúrbios do movimento, introduzida na década de 1990 e aprimorada nos últimos anos, tem sido proposta como uma alternativa mais conservadora e eficaz em detrimento das cirurgias ablativas (palidotomia). A estimulação cerebral profunda é feita por eletrodos implantados no núcleo subtalâmico ou globo pálido interno, que são acionados por um gerador colocado no subcutâneo da região torácica. A estimulação é de alta frequência e tem efeito modulatório sobre a estrutura em que o eletrodo está implantado. A vantagem maior desse procedimento é o controle do estímulo elétrico, realizado pelo neurologista, que permite uma terapia individualizada e um maior controle dos efeitos colaterais. Ela tem efeito sintomático tanto no parkinsonismo quanto nas complicações motoras da terapia dopaminérgica, melhorando de forma acentuada as discinesias e o wearing- -off. Em contrapartida, é um procedimento oneroso e que requer do paciente visitas frequentes ao médico para regulação dos parâmetros elétricos.

Implantes de células nigrais obtidas de fetos foram realizados em número restrito de pacientes, em centros altamente especializados. Os resultados foram insatis-

fatórios e as principais dificuldades em que esbarram esses procedimentos são: obtenção e preservação de tecido viável em quantidade suficiente; dúvidas quanto ao local e o volume de tecido a ser implantado; melhor conhecimento do meio biológico adequado para que o tecido implantado mantenha sua vitalidade; necessidade do uso de imunossupressores; e equacionamento das questões éticas envolvidas. Trata-se, portanto, de um procedimento em fase experimental. O implante de célulastronco constitui outro campo aberto para futuras pesquisas.

Coreias/hemibalismo/atetose

A coreia (do grego choreia, dança) caracteriza-se por movimentos involuntários de início abrupto, explosivo, geralmente de curta duração, repetindo-se com intensidade e topografia variáveis, assumindo caráter migratório e errático. Os movimentos voluntários nos segmentos afetados, assim como a marcha, são parasitados pelos movimentos coreicos, que provocam interrupções e desvios da trajetória, conferindo um caráter bizarro a toda movimentação do paciente. Por vezes, o indivíduo incorpora deliberadamente o movimento coreico em um movimento voluntário, com o intuito de torná-lo menos aparente, porém resulta em uma gesticulação exagerada, caracterizando o chamado maneirismo.

A coreia acompanha-se de certo grau de hipotonia e os reflexos miotáticos profundos tendem a ser pendulares. Na caracterização eletromiográfica do movimento coreico, observam-se surtos intermitentes de atividade muscular com frequência e amplitude semelhantes aos do movimento voluntário normal, porém a ativação das unidades motoras é descoordenada e errática.

A fisiopatologia dos movimentos coreicos já foi anteriormente descrita, mas deve ser ressaltado que os conhecimentos a respeito de alguns tipos de coreia indicam que a disfunção a nível estriatal determina um perfil bioquímico em que há baixa de atividade do GABA e da acetilcolina, com relativa preservação da atividade dopaminérgica.

O diagnóstico diferencial das síndromes coreicas inclui diversas afecções que podem ser agrupadas conforme consta no Quadro 7.

De modo geral, pode-se diferenciar as síndromes coreicas agudas das coreias crônicas progressivas. Neste último grupo, em geral, colocam-se as coreias familiares, das quais a mais comum, no adulto, é a doença de Huntington e, em geral, o diagnóstico inclui exames de neuroimagem, assim como testes genéticos. A doença de Huntington pode ter sua instalação tardia, na quinta ou sexta décadas de vida. Trata-se de uma afecção de caráter hereditário autossômico dominante, cujo defeito genético (expansão de trinucleotídeos CAG) foi localizado no braço curto do cromossomo 4. O quadro clínico é dominado por uma síndrome coreica associada a distúrbios psiquiátricos e cognitivos^{24,25}. A evolução é invariavelmente fatal em período que varia de 10 a 15 anos.

Quadro 7. Classificação das coreias

Hereditárias: doença de Huntington, coreoacantocitose, coreia familar benigna, coreoatetose paroxística

Associadas a doenças dismetabólicas ou degenerativas do sistema nervoso central: doença de Wilson, encefalopatia mitocondrial, doença de Lesch-Nyhan

Autoimunes: coreia de Sydenham, lúpus eritematoso sistêmico

Vasculares: AVC isquémico e AVC hemorrágico

Infecciosas: HIV

Associadas a distúrbios metabólicos e endócrinos: coreia gravídica, hipertireoidismo, hipo/hiperparatireoidismo, hipo/hiperglicemia

Intoxicações exógenas: CO, Mn, Hg, Tl, Pb

Drogas: neurolépticos, benzamidas, bloqueadores dos canais de cálcio, L-dopa, anticoncepcionais, lítio, fenitoína

Entre as síndromes coreicas de início agudo, nas quais em geral não há história familiar positiva, destaca-se a coreia reumática (Sydenham), que é a causa mais frequente de coreia na infância. É uma doença autoimune pós-infecciosa relacionada à infecção por estreptococo beta-hemolítico do grupo A. Geralmente, o aparecimento da coreia ocorre entre 6 semanas e 6 meses após um quadro de faringite por estreptococos. Sintomas neuropsiquiátricos, como déficit de atenção e hiperatividade, podem estar presentes.

Nos casos de coreia aguda, a investigação é centrada nos exames de bioquímica sanguínea, funções hormonais e provas reumatológicas (pesquisa de lúpus eritematoso sistêmico e síndrome do anticorpo antifosfolípide), além de pesquisa sobre possível coreia induzida por drogas. Eventualmente, exames de neuroimagem são necessários.

Nos últimos anos, tem surgido, um crescente número de publicações relacionadas a alterações neurológicas
secundárias a anticorpos contra antígenos localizados na
superfície neuronal destacando-se a encefalite por anticorpo antirreceptor de NMDA. A doença progride de forma subaguda, inicialmente sendo comuns alterações comportamentais e psicose, evoluindo para crises convulsivas,
rebaixamento do nível de consciência e disautonomia.
Transtornos dos movimentos acontecem em até 86% dos
pacientes, sendo frequentes discinesias oromandibulares,
seguidas de coreia, distonia, tremor, mioclonia e ataxia.
Cerca de 50% dos pacientes apresentam um tumor subjacente, geralmente teratoma de ovário. O tratamento, além
da retirada do tumor quando presente, consiste no uso
de imunoglobulina e metilprednisolona na fase aguda^{26,27}.

Quanto às coreias decorrentes de transtornos metabólicos, há relatos da literatura demonstrando a presença de movimentos coreicos em quase todos os tipos de desequilíbrio metabólico, mas aqueles em que há maior probabilidade de manifestar-se esse tipo de hipercinesia são o hipertireoidismo, a hiper e a hipoglicemia, além dos distúrbios hidroeletrolíticos.

Movimentos coreicos de duração temporária podem ser induzidos por estimulantes noradrenérgicos, como as anfetaminas e as xantinas; anticonvulsivantes, como a fenitoína; estrógenos; e antieméticos, como a metoclopramida. A relação das drogas capazes de induzir coreia e outros tipos de hipercinesia é extensa e as mencionadas são apenas exemplos mais conhecidos.

A discinesia tardia é uma condição relacionada ao uso crônico de bloqueadores dopaminérgicos e se caracteriza pelo aparecimento de movimentos coreiformes, principalmente bucolinguofaciais, podendo também afetar o tronco e os membros. Do ponto de vista semiológico, os movimentos são mais organizados e mais repetitivos que os movimentos coreicos, o que lhes confere certa especificidade, permitindo sua individualização entre as demais hipercinesias. Ela é atribuída à hipersensibilidade de receptores dopaminérgicos, farmacologicamente denervados, podendo ser causada por diversos tipos de bloqueadores dopaminérgicos. Mais frequentemente, são os fenotiazídicos e as butirofenonas os responsáveis por esse tipo de hipercinesia. Sabe-se também que drogas do grupo das benzamidas, como a metoclopramida e o sulpiride, assim como bloqueadores dos canais de cálcio, como a cinarizina e a flunarizina, podem induzir discinesia tardia. Os neurolépticos atípicos, de uso mais recente, como a quetiapina, a olanzapina e a risperidona, mais raramente provocam esse tipo de efeito colateral; e a clozapina parece ser o único neuroléptico que não apresenta esse tipo de complicação²⁸.

Pacientes com idade mais avançada são mais propensos a desenvolver esse tipo de complicação do uso de neurolépticos. A prevalência de discinesia tardia em indivíduos tratados cronicamente com neurolépticos é estimada em 25%, ao passo que em pacientes com idade acima de 60 anos, essa taxa sobe para 40%. A cautela no uso dessas drogas em pacientes idosos deve, portanto, ser redobrada.

Pacientes idosos que nunca usaram neurolépticos ou outras drogas capazes de causar discinesias tardias também podem apresentar, com início insidioso, movimentos coreicos que se restringem à face, envolvendo principalmente a musculatura bucolingual, com extensão para as áreas adjacentes, no território inferior da face, configurando um quadro semelhante ao observado na discinesia tardia induzida por drogas. As causas dessas discinesias bucolinguofaciais são obscuras, mas podem estar relacionadas a fatores hormonais, como queda de estrógenos ou perda da propriocepção por conta da edentação.

Hemibalismo/hemicoreia é uma situação clínica bem específica, em geral causada por lesão vascular isquêmica do núcleo subtalâmico de Luys. O paciente apresenta movimentos involuntários amplos, de início e fim abruptos, envolvendo segmentos proximais dos membros, podendo também acometer o tronco e o segmento cefálico, envolvendo apenas um lado do corpo. Levam a deslocamentos bruscos, violentos, colocando em ação grandes massas musculares. Desenvolvem-se com rapidez, assumindo trajetória variável, mas geralmente assemelham-se a movimento de arremesso no membro superior ou movimento de chute no membro inferior. Outras vezes, a trajetória é grosseiramente circular. O quadro tem insta-

lação abrupta em pacientes com perfil para doença cerebrovascular. Nos pacientes mais jovens com quadro de hemibalismo/hemicoreia, deve-se sempre considerar a presença de granulomas toxoplásmóticos (em um contexto de Aids).

Quadros de atetose ou coreoatetose são bem mais frequentes em crianças do que em adultos, em geral, por agressões anóxicas ao SNC. Trata-se de movimentos involuntários mais lentos, sinuosos, frequentemente contínuos, lembrando uma contorção e que envolvem predominantemente as extremidades distais.

O tratamento sintomático das coreias é baseado nos conhecimentos já mencionados a respeito de desequilíbrio bioquímico nessa condição, em que há redução da atividade gabaérgica e colinérgica e predomínio da atividade dopaminérgica.

As drogas que aumentam a atividade colinérgica não têm se mostrado suficientemente eficazes para serem consideradas como opções no tratamento. Por outro lado, os agonistas gabaérgicos, como o ácido valproico, têm sido empregados no tratamento da coreia reumática com resultados satisfatórios, principalmente na coreia de Sydenham. As doses variam de 250 a 1.500 mg/dia, divididas em três a quatro tomadas.

Os antagonistas dopaminérgicos de ação pré ou póssináptica são os mais empregados no tratamento das coreias. Entre aqueles com ação pré-sináptica, o mais utilizado é a reserpina, em doses de 0,5 a 5 mg/dia. A reserpina pode provocar hipotensão e quadro depressivo, porém não induz o efeito colateral mais temido dos antagonistas de ação pós-sináptica, que são discinesias tardias. Os antagonistas dopaminérgicos de ação pós-sináptica são os bloqueadores de receptores dopaminérgicos e têm grande eficácia no controle dos movimentos coreicos. Os mais empregados são os fenotiazínicos, como clorpromazina (10-100 mg/dia); e as butirofenonas, como o haloperidol (2-20 mg/dia), a olanzapina (5-10 mg/dia) e a risperidona (2-6 mg/dia). Essas drogas podem induzir parkinsonismo, às vezes tão incapacitante quanto a própria hipercinesia que se pretende controlar, de modo que as doses devem ser mínimas na introdução e aumentadas cuidadosamente até que se obtenha o efeito desejado. O efeito colateral mais grave dos bloqueadores dopaminérgicos, conforme já mencionado, é a discinesia tardia.

O tratamento farmacológico do balismo é feito com o mesmo arsenal disponível para o tratamento das coreias, eventualmente empregado em doses de 2 a 6 mg/dia. Raramente, a cirurgia estereotáxica torna-se necessária para controlar o balismo que não responde satisfatoriamente ao tratamento farmacológico.

Distonia

Os movimentos distônicos podem ser definidos como movimentos involuntários, geralmente em torção, variando em velocidade, de rápidos a lentos, e frequentemente sendo mantidos por 1 segundo ou mais no ponto máximo da contração muscular. Quando persistem por alguns segundos ou minutos, a expressão "postura distônica" é

mais apropriada. Quando rápidos, os movimentos distônicos podem ser confundidos com movimentos coreicos ou mioclonias. Essa dificuldade de diferenciação deve-se em parte ao conceito clássico de movimento distônico, que focaliza estágios avançados de doenças que se expressam por esse tipo de hipercinesia, em que predominam os movimentos mais lentos ou posturas distônicas²⁹.

A caracterização eletrofisiológica do movimento distônico se apoia em três aspectos básicos: excessiva coativação de músculos antagonistas durante o movimento voluntário; propagação da contração a músculos remotos, normalmente não envolvidos no movimento voluntário; e acentuada contração paradoxal de músculos passivamente contraídos (fenômeno de Westphal). Nenhuma dessas anormalidades eletrofisiológicas, isoladamente, é específica das distonias, mas, tomadas em conjunto, permitem a caracterização dos movimentos e posturas distônicas.

A presença de um tremor postural semelhante ao tremor essencial em pacientes com as mais variadas formas de distonia é relativamente comum e sugere que as anormalidades fisiológicas presentes nas distonias predisponham ao aparecimento desse tipo de tremor. Outra associação que pode causar alguma dificuldade na caracterização de uma distonia é a eventual presença de abalos mioclônicos que se superpõem às contrações típicas prolongadas das distonias, no mesmo território muscular ou em outros, remotos. Esses abalos não descaracterizam o movimento distônico e, portanto, não devem levar a indefinição quanto ao tipo de hipercinesia.

A distribuição topográfica dos movimentos distônicos é variável e qualquer território muscular pode ser acometido, inclusive os músculos oculares extrínsecos, levando às chamadas crises oculógiras. De acordo com o território muscular envolvido, as distonias podem ser classificadas em cinco formas básicas (Figura 4): focal – afeta segmentos corpóreos restritos; segmentar – afeta dois ou mais segmentos corpóreos contíguos; hemidistonia – afeta o membro superior e o membro inferior ipsilaterais; multifocal – afeta dois ou mais segmentos corpóreos; generalizada – é definida como a associação de uma distonia segmentar crural e o envolvimento de qualquer outro segmento corpóreo²⁹.

São precários os conhecimentos sobre a fisiopatologia das distonias, mas admite-se que a disfunção ocorra em nível estriatal, mais especificamente no putâmen. Em considerável proporção de casos, no entanto, nenhuma anormalidade autonômica e mesmo bioquímica é demonstrável.

As distonias são divididas quanto à sua etiologia em idiopáticas (ou primárias) e sintomáticas (ou secundárias). As distonias idiopáticas podem ser hereditárias ou esporádicas. As hereditárias geralmente manifestam-se nas primeiras décadas de vida e assumem forma generalizada ou, mais raramente, segmentar. As distonias idiopáticas esporádicas mais frequentemente se manifestam na idade adulta e o fazem por meio de quadros focais ou segmentares. Há uma nítida tendência da distonia a se generalizar quanto mais precoce for sua instalação, portanto, as distonias

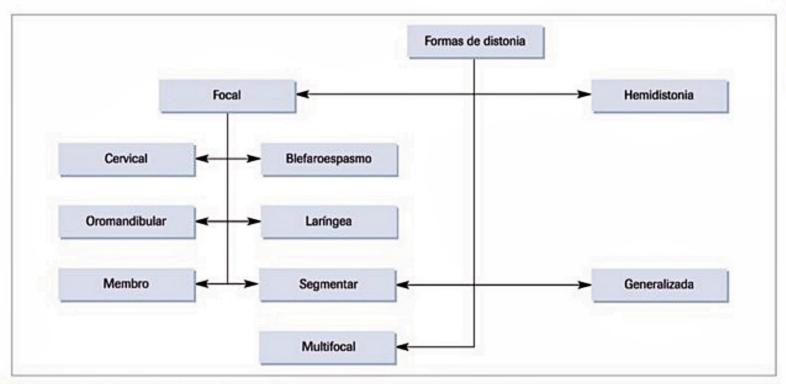


Figura 4. Distribuição corpórea das distonias.

idiopáticas no adulto geralmente são focais ou segmentares, e os principais tipos encontrados são o torcicolo espasmódico, que envolve a musculatura cervical, e o blefaroespasmo, que acomete a musculatura dos orbiculares dos olhos e, às vezes, estende-se ao território médio e inferior da face, assumindo a forma de distonia segmentar cranial.

Nos últimos anos, consideráveis progressos foram alcançados referentes aos aspectos genéticos das distonias¹⁹, sendo descritos até o momento 25 possíveis genes relacionados a distonia (DYT1-25). O primeiro tipo identificado foi o DYT1, em que o gene foi localizado na região q32-34 do cromossomo 9. Cerca de dois terços dos indivíduos portadores desse gene apresentam expressão clínica (30-40% de penetrância). Na sua forma mais típica, os portadores do gene DYT1 apresentam distonia generalizada instalada na infância (forma de Oppenheimer), porém formas focais como căibra do escrivão ou distonia cervical já foram descritas^{30,31}.

O gene responsável pela forma mais comum de distonia dopa-responsiva (DDR) tem expressão com padrão autossômico dominante e está localizado no cromossomo 14 (14q 22.1-q22.2). Esse gene codifica a síntese da enzima GTP-ciclo-hidrolase 1 (GCH1), que catalisa o primeiro passo para a síntese da tetra-hidrobiopterina, cofator natural para a tirosina-hidroxilase, enzima envolvida na produção de dopamina. O defeito genético, portanto, resulta em deficiência da síntese de dopamina pelos neurônios nigrais, sem que os mesmos sofram degeneração (hipomelanização sem degeneração neuronal). A penetrância do gene é duas vezes maior em mulheres do que em homens, justificando a incidência maior da DDR no sexo feminino³⁰.

Estima-se que 40% dos indivíduos com DDR apresentam outras mutações não relacionadas ao gene GCH1, e algumas afetam o gene da tirosina-hidroxilase (forma descrita por Segawa et al.30).

As distonias sintomáticas são divididas em dois grandes grupos: as associadas a doenças neurológicas hereditárias ou degenerativas, todas manifestando-se nas primeiras décadas de vida, e as decorrentes de causas ambientais. Entre as primeiras, as de maior importância estão relacionadas no Quadro 8, destacando-se entre elas a doença de Wilson, porque tem tratamento específico que, se instituído precocemente, tem bom prognóstico. No grupo das distonias consequentes a causas ambientais, sobressaem pela sua frequência as associadas ao uso de antagonistas dopaminérgicos (distonias tardias). As distonias consequentes a outras causas ambientais, como infecção do SNC, intoxicações exógenas, traumatismo cranioencefálico, acidente vascular cerebral e distúrbios metabólicos, são bastante raras.

	nias secundárias a doenças dismetabólicas e stema nervoso central
Doença de Wilson	
Doença de Hallervo	rden Spatz
Degenerações espir	nocerebelares (tipos 2, 3, 17)
Neuroferritinopatia	
Degeneração palida	al progressiva
Necrose estriatal	
Neuroacantocitose	
Doenças lisossomai	s (p. ex., gangliosidose GM2)
Aminoacidopatias	
Doença de Leigh	
Síndrome de Lesch-	Nyhan

O tratamento sintomático das distonias é feito em bases empíricas, já que sua fisiopatologia é pouco conhecida. Das drogas empregadas, os anticolinérgicos são os agentes farmacológicos mais efetivos, ainda que a resposta terapêutica em geral não seja boa. Essas drogas, que são empregadas em altas doses (biperideno, 10-40 mg/dia, e triexifenidil, 5-60 mg/dia), são bem toleradas na infância ao contrário do que ocorre em adultos.

Em distonia com comprometimento da marcha, sem causa definida ou de início na infância, a levodopa deve ser a primeira droga a ser utilizada, pois pode se tratar de uma DDR. As opções restantes são os benzodiazepínicos, o baclofeno e mesmo os neurolépticos. O baclofeno intratecal tem sido empregado com algum sucesso em distonias que afetam predominantemente os membros inferiores.

De modo geral, os resultados do tratamento farmacológico sistêmico das distonias não são satisfatórios e a introdução da toxina botulínica em injeções intramusculares, indicada principalmente para as formas focais de distonia, constituiu-se em avanço marcante no controle desses movimentos anormais.

A toxina botulínica atua na junção neuromuscular bloqueando a liberação de acetilcolina na fenda sináptica.

As preparações de toxina botulínica para uso terapêutico existentes no mercado brasileiro são do tipo A e são empregadas em doses variáveis, conforme a massa muscular a ser injetada. A duração do efeito é, em média, de 3 meses. Efeitos colaterais sistêmicos são pouco comuns, sem gravidade e transitórios (náuseas, sialosquese e obstipação intestinal). Os efeitos colaterais locais, igualmente transitórios, são relacionados a paresia excessiva dos músculos injetados. Nas distonias cervicais em que frequentemente a toxina botulínica é aplicada no músculo esternocleidomastóideo, pode ocorrer disfagia; e, no blefaroespasmo, ptose palpebral³².

A toxina botulínica tem sido usada ainda para outros tipos de distúrbios do movimento, como espasmo hemifacial, tiques, algumas formas de tremor, e largamente empregada para o tratamento de espasticidade decorrente de lesões encefálicas ou medulares das mais variadas etiologias³².

O tratamento cirúrgico das distonias, indicado em casos selecionados, envolve procedimentos periféricos e centrais. Os primeiros consistem em denervação da musculatura acometida, por meio de neurectomia seletiva de ramos do nervo facial ou rizotomia cervical para as distonias cervicais. Os procedimentos centrais envolvem a palidotomia, indicada em distonias generalizadas ou hemistonias, e, principalmente, a estimulação cerebral profunda do globo pálido interno ou do núcleo subtalâmico. A estimulação cerebral profunda está indicada nos casos em que a resposta medicamentosa e/ou com toxina botulínica é insatisfatória, e apresenta bons resultados nas distonias generalizadas e focais (principalmente a distonia cervical)³³.

Tremores

O tremor é conceituado como movimento involuntário em que a contração alternada dos músculos agonistas e antagonistas leva à oscilação rítmica de um determinado segmento corpóreo. A abordagem do diagnóstico diferencial das diversas formas de tremor é de grande importância, por conta da alta prevalência desse tipo de hipercinesia. Ressalte-se que o tremor é o mais comum dos movimentos involuntários. Os tremores podem ser fisiológicos ou patológicos. Entre eles, os principais tipos são: tremor parkinsoniano, tremor fisiológico de amplitude patológica, tremor cerebelar, tremor essencial e tremores secundários a lesões de estruturas do tronco encefálico (p. ex., tremor rubral, mesencefálico ou de Holmes)³⁴.

A diferenciação entre esses tipos de tremor se faz, fundamentalmente, com base na história clínica e nas suas características de frequência, fenomenologia (relação com repouso, movimentos ou postura) e resposta farmacológica.

Admitindo-se um espectro de frequência com faixa de variação de 2 a 18 Hertz, pode-se considerar que os tremores de mais baixa frequência são os do tipo cerebelar, distônicos ou relacionados a lesões do tronco encefálico (2-4 Hz). O tremor parkinsoniano situa-se em uma faixa um pouco acima, de 4 a 6 Hz. O tremor essencial e o tremor fisiológico de amplitude patológica têm faixa de variação de 8 a 12 Hz. O tremor ortostático, o de mais alta frequência, geralmente oscila entre 12 e 18 Hz. Esses limites de frequência são arbitrários e estão colocados como tentativa de sistematização, porém há ampla imbricação nessa faixa de frequência³⁴.

As características fenomenológicas, como as circunstâncias de aparecimento do tremor, são outro elemento importante para sua diferenciação. Assim, sabe-se que o tremor parkinsoniano basicamente é um tremor de repouso que diminui com a movimentação. Entretanto, como já mencionado, alguns parkinsonianos apresentam concomitantemente ou isoladamente um tremor com frequência de 5 a 12 Hz, semelhante ao tremor essencial, que é tipicamente postural; o tremor fisiológico exacerbado igualmente é mais perceptível na postura. Por outro lado, o tremor cerebelar e outros relacionados a lesões do tronco encefálico manifestam-se com maior intensidade à movimentação, sendo, portanto, tremores de ação de predomínio cinético. Em particular, o tremor mesencefálico ou de Holmes caracteriza-se por uma combinação de um tremor de repouso de baixa frequência (2 a 5 Hz) e um tremor postural e cinético de grande intensidade e amplitude.

Quanto à resposta farmacológica, o tremor parkinsoniano pode ser controlado ou atenuado com drogas de ação dopaminérgica e anticolinérgicos. O tremor essencial responde muito bem à ação do álcool, peculiaridade clínica útil para sua caracterização. O seu tratamento pode ser feito com os betabloqueadores adrenérgicos (p. ex., propranolol) ou a primidona. Como drogas de segunda linha, pode-se utilizar a gabapentina e o topiramato. O tremor cerebelar é pouco sensível à ação dos agentes farmacológicos, mas alguns autores relatam melhora desse tipo de tremor com o uso de drogas que intensificam a atividade gabaérgica, como o ácido valproico, o clonazepam e a isoniazida. Da mesma forma, o tremor de Holmes também apresenta resposta farmacológica precária. O componente de repouso costuma melhorar com as mesmas medicações utilizadas no tratamento do tremor parkinsoniano; já o componente postural, que geralmente é o mais incapacitante, não responde à maioria das medicações habitualmente utilizadas (as mesmas utilizadas para o tremor cerebelar), mas pode ser dramaticamente controlado pelo tratamento cirúrgico utilizando técnica estereotáxica para a abordagem do núcleo intermedioventral do tálamo ou da chamada zona incerta, localizada acima do núcleo subtalâmico, ou ainda por estimulação cerebral profunda dessas mesmas áreas, quando o tremor é bilateral. O tremor fisiológico torna-se de amplitude patológica, levando por vezes a incapacidade, na presença de alguns fatores desencadeantes, como: tensão e ansiedade, fadiga muscular, hipoglicemia, tireotoxicose, hipotermia, abstinência de álcool, alguns agentes faramacológicos (agonistas beta-adrenérgicos, agonistas dopaminérgicos, ácido valproico, lítio, neurolépticos, antidepressivos tricíclicos) e xantinas (cafeína e teofilina).

A remoção desses fatores desencadeantes geralmente é suficiente para o controle do tremor. Quando torna-se necessário o uso de drogas para o seu tratamento, as mais indicadas são os betabloqueadores adrenérgicos³⁵.

Face a sua alta prevalência, alguns comentários adicionais em relação ao tremor essencial se fazem necessários. Tipicamente, o tremor essencial caracteriza-se por um tremor de ação, postural, podendo apresentar algum componente cinético. Um componente de repouso pode raramente ocorrer em casos avançados. Geralmente, é monossintomático, ou seja, não se acompanha de nenhum sinal neurológico como sinais parkinsonianos ou cerebelares.

Geralmente ocorre envolvimento distal dos membros superiores com movimentos de flexão e extensão dos dedos e das mãos. Essas características do tremor essencial podem determinar incapacidade para tarefas que envolvam habilidades manuais, sendo a escrita a mais acometida, seguida por dificuldade na alimentação, o que em muitos casos gera constrangimento social. À parte os membros superiores, os territórios corpóreos mais acometidos em ordem de frequência são: o segmento cefálico, tanto na direção horizontal (negação), como na vertical (afirmação), e os músculos fonatórios. O acometimento de outras regiões corpóreas além das mencionadas é infrequente, mas pode ocorrer em estágios mais avançados de evolução do tremor essencial.

História familiar positiva para tremor essencial é relatada com frequência de 17 até 70% na literatura, mas é possível que todos os casos tenham base hereditária e que os casos esporádicos reflitam dados inadequados de anamnese. Os relatos publicados até o momento indicam que o tremor é herdado por meio de herança autossômica dominante. Geralmente, nas famílias em que essa condição se manifesta, apenas o tremor essencial (forma "pura") está presente, mas em algumas podem estar presentes também formas focais de distonia ou mesmo DP. As relações entre essas três entidades ainda não são claras, mas é evidente que o tremor essencial é uma condição heterogênea. Em estudos genéticos em famílias com a forma "pura" do tremor essencial, alguns possíveis *loci* relacionados à doença têm sido apontados³⁵ e uma possível mutação no gene da proteína HS1-BP3 foi identificada³⁶. Essa proteína é largamente expressada em neurônios motores e nas células de Purkinje, tornando-se uma candidata atraente a ser relacionada ao tremor essencial, porém outros estudos indicam que as anormalidades encontradas na HS1-BP3 em famílias com tremor essencial representam apenas um polimorfismo sem significado patológico³⁷.

O mecanismo mais aceito para a gênese do tremor essencial está fundamentado na denominada hipótese olivar. Esta baseia-se na similaridade entre o tremor essencial e o tremor induzido pela hamarlina em animais. A hamarlina é uma substância que aumenta as propriedades rítmicas dos neurônios olivares, gerando alterações da neuromodulação deles por meio dos neurotransmissores serotonina e GABA, levando à ritmicidade em uma frequência de 4 a 12 Hz. Essas oscilações olivares seriam transmitidas e amplificadas por meio do cerebelo e daí para tálamo, córtex e núcleos do tronco cerebral³⁸.

O início dos sintomas do tremor essencial pode ocorrer em qualquer idade, no entanto, há aumento da incidência com o avançar da idade. Koller et al.³⁹, em estudo de 678 casos de tremor essencial, constataram que o quadro instalou-se antes dos 20 anos de idade em 19% dos indivíduos avaliados, mostrando que, embora essa condição seja mais comum em idade mais avançada, sua frequência em jovens é significativa.

Certas formas de tremor compartilham algumas características do tremor essencial, porém são atípicos e, por essa razão, considerados como variantes do tremor essencial. Deles, destacam-se:

A. Tremor de repouso e postural na ausência de outros sinais de parkinsonismo.

B. Tremor predominantemente cinético que não se acompanha de outras manifestações de disfunção do cerebelo ou de estruturas do tronco encefálico.

C. Tremor-tarefa específica, sendo o mais comum aquele que só aparece com a escrita.

D. Tremor ortostático que se caracteriza pelo aparecimento segundos após o paciente ficar em posição ortostática e manter essa postura, desaparecendo quando o paciente deambula ou senta-se; apresenta frequência alta, em torno de 16 Hz.

Por fim, duas condições que podem ser confundidas com o tremor essencial devem ser assinaladas. A primeira é o tremor que eventualmente pode estar presente em território de distribuição dos movimentos distônicos em pacientes com distonias focais como tremor cefálico em distonia cervical. Esse tipo de tremor é denominado tremor distônico. A segunda, mais rara, é o tremor cortical mioclônico, que pode se apresentar com características semiológicas semelhantes ao tremor essencial, mas pode ser diferenciado pela presença de movimentos mioclônicos, antecedentes de epilepsia, anormalidades no eletrence-falograma e falta de resposta aos betabloqueadores, mas boa resposta ao ácido valproico⁴⁰.

Tiques e síndrome de Gilles de la Tourette

Os tiques são conceituados como movimentos bruscos, de curta duração, que se repetem de forma estereotipada, podendo ser parcial ou totalmente suprimidos voluntariamente. Tiques simples e transitórios ocorrem em aproximadamente 15% das crianças, mas a condição descrita em 1885 por Georges Gilles de la Tourette⁴¹ é mais rara e de maior gravidade, face ao ostracismo social que pode acarretar. A síndrome de Gilles de la Tourette (SGT) é definida atualmente de acordo com os seguintes critérios propostos pelo Diagnostic and statistical manual of mental disordars⁴²:

A. Presença de tiques múltiplos motores e um ou mais tiques vocais em algum período da doença, embora não necessariamente concomitantes (tique é um movimento ou vocalização súbita, rápida, recorrente, não rítmica e estereotipada).

B. Os tiques ocorrem várias vezes por dia (geralmente em surtos), quase todos os dias, ou intermitentemente durante o período de 1 ano e, nesse período, não há fase de remissão superior a 3 meses consecutivos.

C.O distúrbio causa acentuado sofrimento ou prejuízo significativo no desempenho social, ocupacional ou outras áreas importantes da vida do indivíduo.

D.O início se dá antes dos 18 anos de idade.

E. O distúrbio não é decorrente dos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (p. ex., estimulantes do SNC) ou de condições médicas gerais (p. ex., doença de Huntington ou encefalite pós-viral).

Podem estar presentes ainda nessa condição a coprolalia (vocalização de palavras obscenas), a ecolalia (repetição das palavras do interlocutor), a copropraxia (gestos obscenos) e a ecopraxia (repetição de gestos do interlocutor)43. Chien et al., em estudo de 58 casos de SGT, observaram a ocorrência dessas manifestações com as seguintes frequências: coprolalia, 27,6 %; ecolalia, 27,6%, copropraxia, 20,1%; e ecopraxia, 25,8%4.

Há associação significativa da SGT com transtorno obssessivo-compulsivo e síndrome de déficit de atenção e hiperatividade, que se apresentaram, respectivamente, com as seguintes frequências no mesmo estudo mencionado: 39,6 e 25,8%. Embora no passado a SGT tenha sido considerada um transtorno neurótico, atualmente é amplamente reconhecida a participação de fatores orgânicos na sua etiopatogenia. As principais evidências nesse sentido são: a presença de um fator genético (ainda que não estejam identificados os genes); a persistência dos tiques durante o sono; as alterações neurofisiológicas observadas em estudos de potencial de prontidão; as alterações de metabolismo em circuitos frontoestriatais constatadas em estudos por meio de positron emission tomography (PET-scan) e a boa resposta a drogas de ação antidopaminérgica³³.

A estratégia de tratamento para a SGT varia conforme a sua gravidade. Nas formas leves, indica-se apenas orientação e esclarecimento dos familiares e na escola, apoio psicológico, com terapia cognitivo-comportamental. Nas formas moderadas, além das medidas mencionadas,

deve ser instituído tratamento medicamentoso, inicialmente com drogas menos eficazes, mas mais seguras, como clonidina e clonazepam e, caso não haja resposta, recorrese aos neurolépticos (olanzapina, pimozida, risperidona, aripiprazol ou haloperidol). Nos casos graves, com grande comprometimento funcional e baixa resposta a terapia medicamentosa, a estimulação cerebral bilateral do globo pálido ou do tálamo devem ser consideradas, com bons resultados relatados na literatura. Deve-se lembrar que, pela possibilidade de boa parte dos pacientes melhorarem até os 18 anos de idade, a cirurgia está indicada somente no grupo acima dessa idade45.

Referências bibliográficas

- Wichmann T, De Long M. Physiology of the basal ganglia and pathophysiology of movement disorders of physiology of the basal ganglia origin. In: Watts R, Koller W, eds. Movement Disorders. Neurologic principles and practice. New York: McGraw-Hill; 2004. p.101-12.
- Gilman SL, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. Neurology. 2008;26;71(9):670-6.
- Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. Neurology. 2013;29;80(5):496-503.
- Obeso JA, Guridi J, Nambu A, Crossman AR. Motor manifestations and basal ganglia output activity: the paradox continues. Mov Disord. 2013;28(4):416-8.
- Obeso JA, Lanciego JL. Past, present, and future of the pathophysiological model
- of the basal ganglia. Front Neuroanat. 2011;12;5:39.

 Rothwell JC. The motor functions of the basal ganglia. J Integr Neurosci. 2011;10(3):303-15.
- Carrilho PEM, Barbosa ER. Progressive supranuclear palsy in a sample of brazilian population. Arq Neuropsiquiatr. 2002;60:917-22.
- Barbosa ER, Haddad MS, Pinto AMP, Omuro AMP. Parkinsonism in Wilson's disease. Parkinsonism Related Disord. 1999;5(Suppl):S95.
- Dorszewska J. Genetics of Parkinson's disease and other diseases of the extrapyramidal system. Curr Genomics. 2014;15(1):1.
- 10. Chien HF, Rohé CF, Costa MDL, et al. Early-onset Parkinson's disease caused by a novel parkin mutation in a genetic isolate from North Eastern Brazil. Neuroge
- netics. 2006;7:13-9. 11. Goetz C, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004.
- Mov Disord. 2005;523-39. 12. Shapira AHV, Obeso JAA. Timing of treatment initiation in Parkinson's disease: a need for reappraisal? Ann Neurol. 2006;59:559-62.
- Aminoff MJ. Treatment should not be initiated too soon in Parkinson's disease. Ann Neurol. 2006;59:563-4.
- 14. Tanaka M, Sotomatsu A, Kanai H, Hirai S. Dopa and dopamine cause cultured neuronal death in the presence of iron. J Neurol Sci. 1991;101:198-3.
- 15. Mena MA, Davila V, Sulzer D. Neurotrophic effects of L-DOPA in postnatal midbrain dopamin neuron/cortical astrocyte cocultures. J Neurochem. 1997;69:1398-
- Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. N Engl J Med. 2004;351:2498-08.
- 17. Ahlskog JE. Challenging conventional wisdom: the etiologic role of dopamine oxidative stress in Parkinson's disease. Mov Disord. 2005;20:271-82.
- 18. Parkinson Study Group. A randomized controlled trial comparing the agonist pramipexole with levodopa as initial dopaminergic treatment for Parkinson's disease. JAMA. 2000;284:1931-8.
- 19. Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. Arch Neurol. 2004;61:1044-53.
- 20. Rascol O, Brooks D, Korczyn AD, et al. A five year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. N Engl J Med 2000;342:1484-91.
- 21. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET study. Ann Neurol. 2003;54:93-01.
- 22. Lang AE, Melamed E, Poewe W, Rascol O. Trial designs used to study neuroprotective therapy in Parkinson's disease. Mov Disord. 2013;28(1):86-95
- 23. Agarwal PA, Stoessl AJ. Biomarkers for trials of neuroprotection in Parkinson's disease. Mov Disord. 2013;28(1):71-85.
- 24. Haddad MS, Cummings JL. Huntington's disease. Psychiat Clin. 1997;20:791-08.
- 25. Cardoso F. Huntington disease and other choreas. Neurol Clin. 2009;27(3):719-36.
- 26. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Lancet Neurol. 2008;7(12):1091-8.
- Baizabal-Carvallo JF, Stocco A, Muscal E, Jankovic J. The spectrum of movement disorders in children with anti-NMDA receptor encephalitis. Mov Disord. 2013;28(4):543-7.

- Tarsy D, Baldessarini RJ. Epidemiology of tardive dyskinesia: is risk declining with modern antypsychotics. Mov Disord. 2006;21:589-98.
- Bressman SB. Dystonia genotypes, phenotypes and classification. Adv Neurol. 2004;94:101-7.
- Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, Nomura Y, Imai H. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. Adv Neurol. 1976;14:215-33.
- 31. Klein C. Genetics in dystonia. Parkinsonism Relat Disord. 2014;20 Suppl 1:S137-42.
- Dressler D, Saberi FA, Barbosa ER. Botulinum toxin: mechanisms of action. Arq Neuropsiquiatr. 2005;63:185-9.
- Diamond A, Shahed J, Azher S et al. Globus pallidus deep brain stimulation in dystonia. Mov Disord. 2006;21:692-4.
- Gonçalves MRR. Relação do tremor essencial com outras desordens do movimento. Mestrado (Dissertação). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 1995.
- Higgins J, Lombardi R, Tan E et al. Haplotype analysis at the ETM2 locus in a Singaporean sample with familial essential tremor. Clin Genet. 2004;66:353-7.
- Higgins JJ, Lombardi RQ, Pucilowska J et al. A variant in the HS1-BP3 gene is associated with familial essential tremor. Neurology. 2005;64:417-21.
- Deng H, Le WD, Guo Y, Huang MS, Xie WJ, Jankovic J. Extended study of A265G variant of HS1BP3 in essential tremor and Parkinson disease. Neurology. 2005;65:651-2.

- Deuschl G, Elble RJ. The pathophysiology of essential tremor. Neurology. 2000;54 (Suppl 4):S14-20.
- Koller WC, Busenbark K, Miner K. The relationship of essential tremor to other movement disorders. A report of 678 patients. Ann Neurol. 1994;35:717-23.
- Bourdain F, Apartis E, Trocello J-M et al. Clinical analysis in familial cortical myoclonic tremor allows differential diagnosis with essential tremor. Mov Disord. 2006;21:599-08.
- Lees AJ. Georges Gilles de la Tourette: the man and his times. Rev Neurol (Paris). 1986;142:808-16.
- American Psychiatry Association. Diagnostic and statiscal manual of mental disorders. 4.ed. Washington, 1994.
- Rizzo R, Gulisano M, Pellico A, Cali PV, Curatolo P. Tourette syndrome and comorbid conditions: a spectrum of different severities and complexities. J Child Neurol. 2014.
- Chien HF, Barbosa ER, Miguel EC. Síndrome de Gilles de la Tourette. Estudo clínico de 58 casos. Arq Neuropsiquiatr. 2001;59:729-32.
- Egolf A, Coffey BJ. Current pharmacotherapeutic approaches for the treatment of Tourette syndrome. Drugs Today (Barc). 2014;50(2):159-79.

11

Esclerose Múltipla e Outras Doenças Desmielinizantes do Sistema Nervoso Central

Dagoberto Callegaro Douglas Kazutoshi Sato Frederico Menucci de Haidar Jorge Renata Faria Simm Samira Luisa Apostolos-Pereira

SUMÁRIO

Introdução, 428

Esclerose múltipla, 428

Fisiopatologia, 429

Fatores de risco genéticos, 429

Fatores de risco ambientais, 429

Manifestações clínicas e diagnóstico, 429

Formas clínicas, 431

Diagnóstico diferencial, 432

Tratamento, 432

Neuromielite óptica, 433

Encefalomielite aguda disseminada, 434

Outras doenças desmielinizantes adquiridas, 435

Considerações finais, 435

Agradecimentos, 435

Referências bibliográficas, 435

Introdução

A esclerose múltipla (EM) e outras doenças desmielinizantes do sistema nervoso central (SNC) são caracterizadas pela presença de um processo inflamatório autoimune associado a lesões focais na bainha de mielina (desmielinização). Em razão da característica clínica de promoverem a instalação de sintomas neurológicos agudos chamados de surtos ou ataques, que podem deixar sequelas e ocorrer de forma recorrente, essas doenças devem ser suspeitadas e precocemente diagnosticadas. A EM é a mais frequente desse heterogêneo grupo de doenças, e a sua prevalência vem aumentando em nível mundial^{1,2}. Os estudos feitos no Brasil indicam uma prevalência moderada em relação ao mundo, em torno de 15 a 20/105 habitantes3-5. Trata-se de uma doença que acomete adultos jovens, sendo uma importante causa de incapacidade neurológica não traumática nessa faixa etária. A EM possui um componente neurodegenerativo, além do quadro inflamatório crônico do SNC, o que parece ser pouco observado em outras doenças desmielinizantes. Os avanços recentes na identificação de alvos terapêuticos na EM propiciaram um aumento significativo

no número de medicações imunomoduladoras aprovadas nos últimos anos.

Outras doenças englobadas nesse grupo são: neuromielite óptica (NMO) e encefalomielite aguda disseminada (ADEM: acute disseminated encephalomyelitis). A NMO é relativamente comum na população brasileira, caracterizada por ataques de neurite óptica grave e mielite extensa. A identificação do autoanticorpo contra aquaporina-4 na maioria dos pacientes com NMO permitiu uma melhor segregação dessa doença, que chegou previamente a ser considerada um subtipo da EM. A outra doença desse grupo é a ADEM, que afeta predominantemente pacientes pediátricos ou jovens com quadro inflamatório cerebral intenso, mas geralmente possui uma evolução monofásica. Com alguma frequência, o início da ADEM vem associado a quadros pós-infecciosos virais e/ou vacinações, mas os mecanismos etiopatogênicos envolvidos ainda estão pouco esclarecidos. A correta distinção dos pacientes com EM, ADEM, NMO e outras doenças desmielinizantes mais raras, baseando-se nas características clínicas, achados de imagem e marcadores imunológicos, é de fundamental importância porque o prognóstico de cada doença é diferente e influencia significativamente as decisões terapêuticas.

Esclerose múltipla

A EM é uma doença inflamatória crônica desmielinizante do SNC, que se inicia comumente em adultos jovens e acomete cerca de duas a três vezes mais pacientes
do sexo feminino, começando entre a segunda e terceira
décadas de vida. Apesar de a causa da EM ainda não ser
completamente conhecida, muitos fatores de risco genéticos e ambientais parecem interferir no risco de desenvolver a doença. O diagnóstico é feito baseado em achados clínicos e de imagem por ressonância magnética (IRM).
A forma clínica mais comum é a EM remitente-recorrente (EM-RR). A exclusão de outras doenças que podem
mimetizar a EM é mandatória e deve ser feita de forma
minuciosa, incluindo a realização de exames laboratoriais
de sangue e líquido cefalorraquidiano (LCR) com pesquisas de marcadores infecciosos (p. ex., neurosífilis, HTLV-

-I e HIV) e bandas oligoclonais. O tratamento na fase aguda tem o objetivo de reduzir o processo inflamatório no SNC e visa ao controle dos déficits neurológicos desenvolvidos durante o surto da doença; já o tratamento crônico tem por objetivo reduzir o número de surtos e a progressão da incapacidade neurológica.

Fisiopatologia

A causa exata da EM ainda não é completamente conhecida, mas existem evidências consistentes de um processo inflamatório crônico desmielinizante e processos neurodegenerativos que resultam em perda neuronal⁶. Esses dois processos fisiopatológicos interdependentes (inflamação/degeneração do SNC) provavelmente coexistem na maioria dos pacientes com EM (Figura 1), com a predominância variando de acordo com a fase ou fenótipo da doença7,8. A inflamação no SNC causa uma destruição focal da bainha de mielina denominada desmielinização, provocando o aparecimento de sintomas neurológicos agudos nos "surtos" da doença, que variam de acordo com a região cerebral que foi acometida. Os processos neurodegenerativos podem causar distúrbios cognitivos e/ou aumento lento e progressivo da incapacidade neurológica.

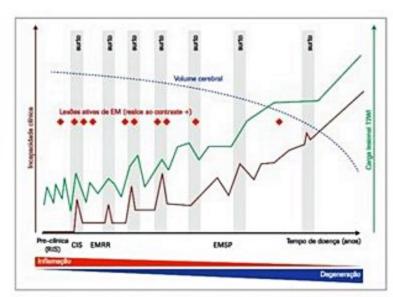


Figura 1. Evolução clínica, alterações de imagem por ressonância magnética e mecanismos fisiopatológicos envolvidos na esclerose múltipla.

Fatores de risco genéticos

O envolvimento de fatores genéticos na EM se origina da observação de uma variação na prevalência entre diferentes etnias. A prevalência extremamente elevada em algumas etnias originárias do norte europeu contrasta com uma relativa baixa frequência em grupos étnicos com origem na África e Ásia^{2,9,10}. A presença de casos de EM familiar, com uma concordância em torno de 20 a 40% dos gêmeos monozigóticos e de 2 a 5% nos heterozigóticos, também sugere um substrato genético, mas a doença não parece ter traços de transmissão mendeliana¹¹⁻¹³. Grande

parte dos estudos para busca de um gene causador da doença não obteve resultados significativos, o que indica que a EM pode estar ligada a interações genéticas polimórficas e complexas com o meio ambiente, e cada gene exerce apenas um pequeno efeito no risco de desenvolver a doença. No entanto, a região do complexo de histocompatibilidade principal localizado no cromossomo 6 parece concentrar uma quantidade significativa de genes que aumentam a suscetibilidade à doença, como alguns haplótipos de antígenos leucocitários humanos classe II (p. ex., o HLA--DRB1*1501), e possuem papel em respostas autoimunes mediadas por células T14-16. Mais recentemente, os estudos de mapeamento do genoma em pacientes com EM encontraram associação com polimorfismos em receptores de interleucinas, como IL-2R (CD25), IL-4R e IL-7R-alfa (CD127), como quimiocinas e proteína quinase C alfa, sugerindo a participação de muitas moléculas envolvidas na regulação do sistema imune e na manutenção celular¹⁷.

Fatores de risco ambientais

A prevalência da EM possui uma distribuição geográfica que indica uma influência da latitude, e os fatores associados com a baixa exposição solar durante alguns meses e baixos níveis de vitamina D parecem representar um componente de risco para desenvolver a doença^{18,19}. Alguns estudos sugerem que pacientes com EM possuem uma frequência maior de nascimento na primavera, sugerindo que a gestação ocorrida durante um período de baixa insolação solar poderia influenciar o risco de desenvolver a doença20. O acometimento mais frequente de mulheres sugere que hormônios sexuais podem influenciar no risco de desenvolver EM ou na sua forma clínica. Existem evidências que demonstram uma certa redução do número de surtos durante a gestação e um aumento do risco no período pós-parto21. Entretanto, idade da menarca, número de gestações e uso de contraceptivos hormonais não parecem influenciar de forma definitiva o risco de desenvolver a doença.

A existência de regiões com uma incidência muito maior que a observada em regiões em latitude semelhantes reforça o papel genético no risco da doença, associada a algum outro fator ambiental, como infecções que poderiam induzir uma resposta autoimune²². Muitos agentes infecciosos têm sido pesquisados na EM, como vírus, bactérias e parasitas²³⁻²⁵, sem grandes evidências de associação com o risco de desenvolver EM, com alguma exceção a estudos que avaliaram a prevalência da infecção pelo vírus Epstein-Barr, especialmente na faixa pediátrica²⁵⁻²⁸. Outro fator ambiental que aumenta o risco de desenvolver EM é o tabagismo, sendo esse risco independente de outros fatores com risco relativo estimado em torno de 1,3 a 1,8 vez em fumantes do que em não fumantes^{29,30}.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A EM é uma doença heterogênea com manifestações e curso clínico muito variáveis. Contudo, existem certos sintomas e sinais neurológicos que se observam com maior frequência e que, em geral, traduzem a localização das lesões no SNC (Quadro 1). Em contrapartida, outras manifestações são infrequentes e obrigam a considerar um diagnóstico alternativo quando presentes (Quadro 2).

Uma vez que não existe nenhuma prova ou biomarcador que permita estabelecer o diagnóstico de EM, assim se utilizam uma série de critérios diagnósticos que o
apoiam e que se fundamentam na demonstração de lesões que afetam o SNC, disseminadas no tempo (DIT:
dissemination in time) e no espaço (DIS: dissemination in
space) pela IRM do encéfalo e medula espinal, e na exclusão de outras doenças neurológicas que podem se apresentar de maneira similar à EM. Os critérios diagnósticos utilizados atualmente (Quadro 3) são provenientes
dos critérios revisados de McDonald para EM (2010)³¹.
Nesta última revisão, houve mudanças de definição nos
critérios para facilitar um diagnóstico mais precoce, mantendo a mesma sensibilidade e especificidade que os critérios anteriores.

Quadro 1. Síndromes clínicas sugestivas de esclerose múltipla (EM)

Neurite óptica

Acometimento unilateral com perda parcial da acuidade visual (visão central)

Dor retro-ocular associada

Ausência de exsudados retinianos e hemorragias

Mielite aguda

Incompleta (mielite transversa completa é incomum)

Sintomas sensitivos mais proeminentes que motores

Urgência ou incontinência urinária e/ou fecal

Fenômeno de Lhermitte (sensação de choque no pescoço e membros ao movimentar a cabeça)

Síndromes do tronco encefálico e cerebelo

Diplopia, oftalmoplegia internuclear unilateral ou bilateral

Incoordenação motora, alteração de equilíbrio e marcha

Disartria, distúrbios de deglutição

Fenômenos paroxísticos

Fenômeno de Uthoff (piora transitória em decorrência de mudanças bruscas de temperatura)

Dor neuropática, incluindo neuralgia do trigêmeo

Espasmos tônicos dolorosos (quadro distônico secundário a lesões medulares)

Quadro 2. Sinais de alerta contra o diagnóstico de esclerose múltipla

Início da doença antes da adolescência ou com idade superior a 50 anos

História familiar proeminente de doenças que podem mimetizar a esclerose múltipla

(continua)

Quadro 2. Sinais de alerta contra o diagnóstico de esclerose múltipla (continuação)

Curso progressivo desde o início em pacientes com menos de 35 anos de idade

Sintomas ou sinais de instalação súbita (poucas horas)

Manifestações sistêmicas associadas

Exemplos de manifestações atípicas para a esclerose múltipla:

- Cefaleia intensa
- · Surdez, em particular bilateral
- · Perda progressiva da acuidade visual bilateral
- Sinais de acometimento do sistema nervoso periférico
- Crises epilépticas
- Transtornos psiquiátricos proeminentes
- · Déficit cognitivo grave em fases iniciais

Sintomas clínicos unifocais recorrentes

Imagem por ressonância magnética cerebral e medular normais

Resposta inapropriada ao tratamento com corticosteroides na fase aguda

Quadro 3. Critérios diagnósticos de McDonald 2010 para esclerose múltipla (EM)

Apresentação clínica	Dados adicionais necessários para o diagnóstico de EM
≥ 2 ataques*; evidência clínica objetiva de ≥ 2 lesões ou evidência clínica objetiva de 1 lesão com evidência na história clínica de um ataque*	Nenhum ^e
≥ 2 ataques*; evidência clínica objetiva de 1 lesão	Disseminação no espaço, demonstrada por: ≥ 1 lesão T2 em pelo menos 2 de 4 regiões típicas de acometimento do SNC (periventricular, justacortical, infratentorial ou medula espinhal) ⁴ ; ou aguardar um novo ataque ⁸ acometendo um outro local do SNC
1 ataque*; evidência clínica objetiva de ≥ 2 lesões	Disseminação no tempo, demonstrada por: presença simultânea de uma lesão assintomática que realça ao contraste de gadolínio e lesões que não realçam em qualquer momento; ou uma nova lesão T2 e/ou lesão que contrasta ao gadolínio na IRM de seguimento, independentemente do momento de realização em relação ao exame inicial; ou aguardar um novo ataque clínico*
1 ataque*; evidência clínica objetiva de 1 lesão (síndrome clínica isolada)	Disseminação no tempo e espaço, demonstrado por: disseminação no espaço, demonstrada por ≥ 1 lesão T2 em pelo menos 2 de 4 regiões típicas de acometimento do SNC (periventricular, justacortical, infratentorial ou medula espinhal) ⁴ , ou aguardar um novo ataque ⁴ acometendo um outro local do SNC; e

(continua)

Quadro 3. Critérios diagnósticos de McDonald 2010) para
esclerose múltipla (EM) (continuação)	

Apresentação clínica Dados adicionais necessários para o diagnóstico de EM Disseminação no tempo, demonstrada por: presença simultânea de uma lesão assintomática que realça ao contraste de gadolínio e lesões que não realçam em qualquer momento; ou uma nova lesão T2 e/ou lesão que contrasta ao gadolínio na IRM de seguimento, independentemente do momento de realização em relação ao exame inicial; ou aguardar um novo ataque clínico* Progressão neurológica 1 ano de doença com caráter progressivo (retrospectiva ou insidiosa sugestiva de EM (EM-PP) prospectivamente) mais 2 dos 3 critérios seguintes^d: Evidência para disseminação no espaço no cérebro baseado em ≥ 1 lesão T2 com características e regiões compatíveis com esclerose múltipla: (periventricular, justacortical, ou infratentorial) Evidência de disseminação no tempo na medula espinhal baseada em ≥ 2 lesões T2 na medula Liquor positivo (bandas oligoclonais positivas por isoeletrofocalização e/ ou index de IgG elevado)

Se os critérios forem preenchidos e não houver melhor explicação para o quadro clínico, o diagnóstico é "EM"; se suspeito, mas os critérios não forem completamente preenchidos, o diagnóstico é "Possível EM"; se outro diagnóstico estiver presente durante a avaliação que justifique melhor o quadro clínico, o diagnóstico "não é EM".

- * Um ataque (surto; exacerbação) é definido como um evento relatado pelo paciente ou observado objetivamente com características clínicas típicas de eventos do sistema nervoso central (SNC), atual ou na história, com duração de pelo menos 24 horas, na ausência de febre ou infecção. Deve ser documentado por um exame neurológico atual, mas alguns eventos na história com sintomas e evolução característica para EM, para o qual nenhum achado objetivo foi documentado, podem fornecer evidências razoáveis para um evento desmielinizante prévio. Relatos de sintomas paroxísticos (na história ou atual) devem, entretanto, consistir em múltiplos episódios ocorrendo por não menos que 24 horas. Antes que um diagnóstico definitivo de EM possa ser feito, pelo menos 1 ataque deve corroborar com achados no exame neurológico, potencial evocado visual em pacientes com queixas visuais ou IRM consistente com desmielinização na área do SNC implicada nos relatos históricos dos sintomas neurológicos.
- O diagnóstico clínico baseado em achados clínicos objetivos para 2 ataques é mais seguro. Razoável evidência histórica para 1 ataque antigo, na ausência de achados neurológicos objetivos, pode incluir eventos históricos com sintomas e evolução característica para um evento desmielinizante anterior; entretanto, pelo menos 1 ataque deve ser suportado por achados objetivos.
- * Não há a necessidade de exames adicionais. Entretanto, é desejável que qualquer diagnóstico de EM seja feito com acesso a exames de imagem baseados nesses critérios. Se na realização a imagem ou outros testes (p. ex., liquor), são negativos, deve-se tomar cuidado extremo antes de realizar o diagnóstico de EM, e diagnósticos alternativos devem ser considerados. Nenhuma explicação melhor deve estar presente, e evidências objetivas devem estar presentes para suportar o diagnóstico de EM.
- ⁴ Lesões que contrastam ao gadolínio não são requeridas; lesões sintomáticas no tronco cerebral e medula espinal são excluídas da consideração diagnóstica. EM: esclerose múltipla; SNC: sistema nervoso central; IRM: imagem por ressonância magnética; EM-PP: esclerose múltipla primariamente progressiva; IgG: imunoglobulina G.

Artigo original: Polman et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald Criteria. Ann Neurol. 2011;69:292-302. Autorização obtida por D.K.S. junto à Wiley via Copyright Clearance Center.

Formas clínicas

A EM possui uma apresentação heterogênea e pode ser dividida em algumas formas clínicas que estão descritas a seguir:

Síndrome clinica isolada (CIS = clinically isolated syndrome). A CIS é definida como o primeiro episódio clínico sugestivo de um quadro inflamatório desmielinizante que pode ser a primeira manifestação clínica de EM31, mas ainda não preenche os critérios para disseminação no tempo. Cerca de 85% dos pacientes com CIS convertem para EM32. A sintomatologia clínica pode ser qualquer uma das observadas na EM, mas os pacientes frequentemente apresentam neurite óptica, lesões do tronco cerebral ou medula espinhal. Nessa fase, é essencial considerar outras doenças desmielinizantes e investigar outras causas que podem mimetizar a EM (vide diagnóstico diferencial). A visualização de lesões desmielinizantes na IRM contribui para confirmar o quadro clínico, e pacientes com alto risco de conversão para EM podem iniciar o tratamento nessa fase. Uma entidade ainda pouco entendida é a síndrome radiológica isolada (RIS: radiologically isolated syndrome)33,34. Os pacientes com RIS possuem lesões sugestivas de doença desmielinizante na IRM, encontradas ao realizar o exame por outro motivo, mas não tem nenhum sintoma ou sinal clínico sugestivo de doença desmielinizante. Alguns pacientes com RIS apresentam sintomas sugestivos de desmielinização depois de alguns meses, mas o risco de conversão para EM deverá ser estabelecido em estudos futuros. Nesse momento, a maioria dos pacientes é acompanhada com IRM seriadas e sem tratamento.

EM recorrente-remitente (EM-RR). A grande maioria dos pacientes com EM está concentrada na forma EM-RR³¹, caracterizada por períodos de exacerbação da doença (surtos) e períodos de relativa estabilidade clínica, como ilustrado na Figura 1. A IRM tipicamente demonstra lesões periventriculares que possuem formas bastante peculiares conhecidas como dedos de Dawson (Figura 2). Entretanto, IRM de rotina nesses pacientes frequentemente demonstram atividade de doença com novas lesões, algumas podendo ter captação de contraste denotando lesões ativas. Dessa forma, a doença pode ter atividade restrita a IRM ou sintomas clínicos se uma nova lesão acomete uma região cerebral eloquente.

EM secundariamente progressiva (EM-SP). Após alguns anos de doença (10-15 anos), uma parcela dos pacientes com EM-RR evoluiu para a forma EM-SP^{35,36}, caracterizada por piora lenta e progressiva da incapacidade neurológica sem a presença de um número grande de surtos. Na EM-SP, o aumento da incapacidade é acompanhada de uma atrofia cerebral vista na IRM, sem necessariamente ter um aumento significativo de lesões desmielinizantes, sugerindo que a incapacidade se correlaciona com uma perda neuronal acima da compensação obtida pela plasticidade cerebral.

EM primariamente progressiva (EM-PP). Uma parcela pequena dos pacientes (< 10%) com EM possui a

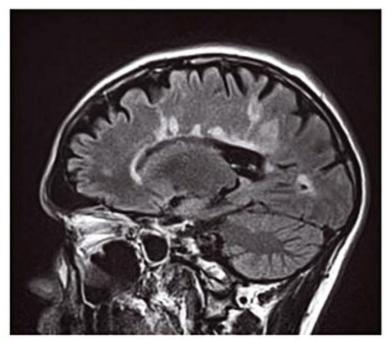


Figura 2. Imagem sagital por ressonância magnética (FLAIR) do encéfalo demonstrando lesões hiperintensas periventriculares compatíveis com esclerose múltipla em uma paciente do sexo feminino, de 23 anos, com déficit sensitivo em membro superior direito, ataxia sensitiva e baixa acuidade visual à esquerda.

forma EM-PP, caracterizada por progressão da EM sem a presença evidente de surtos³⁷. Existem algumas discussões em relação à fisiopatologia da EM-PP, e é aconselhável uma extenuante investigação desses pacientes antes de firmar o diagnóstico. Muito embora os critérios diagnósticos atuais de EM não exijam a investigação liquórica³¹, a presença de bandas oligoclonais somente no LCR e o índice de IgG são importantes para suportar o diagnóstico de EM-PP.

Diagnóstico diferencial

A EM é uma doença com grande variedade de sintomas e sinais neurológicos que pode se sobrepor clinicamente a muitas doenças³¹. Dessa forma, nunca é demais enfatizar que o diagnóstico de EM é feito somente e após excluir outras doenças desmielinizantes e doenças que podem mimetizar clinicamente a EM³⁸. Entre inúmeros diagnósticos diferenciais, podemos citar:

- Doenças autoimunes como NMO, ADEM, síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Behçet, neurosarcoidose, síndrome antifosfolípide e vasculites do SNC.
- Transtornos metabólicos como a deficiência de vitamina B12, deficiência de cobre, vitamina E, síndrome desmielinizante osmótica (mielinólise pontina), adrenoleucodistrofia.
- Infecções: mielopatias associadas a HIV e HTLV-1, doença de Lyme, neurosífilis (VDRL), leucoencefalopatia multifocal progressiva, doença de Whipple.
- 4. Transtornos vasculares como: fístula arteriovenosa da dura-máter espinhal, hemangioma cavernoso e arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL: cerebral

autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy).

 Doenças do neurônio motor, como a esclerose lateral primária.

Tratamento

Os tratamentos para os períodos de exacerbação (surtos) da EM e os medicamentos aprovados para a redução de surtos estão sumarizados no Quadro 4. Surtos de EM são episódios de novos sintomas neurológicos focais ou agravamento de déficits prévios sugestivos de um evento inflamatório desmielinizante agudo do SNC. A alteração neurológica deve ter duração maior que 24 horas e preceder um período de estabilidade clínica de pelo menos 30 dias, na ausência de febre ou infecção, para ser considerada um novo surto. O tratamento agudo é feito na maioria dos pacientes com EM com pulsos de altas doses de corticosteroides, sem a necessidade de plasmaférese. Em casos muito selecionados, como pacientes gestantes, pode-se optar por tratamento com imunoglobulina humana. Após o controle da fase aguda, tratamentos imunomoduladores ou drogas modificadoras da doença devem ser considerados para pacientes com doença ativa³⁹. As opções terapêuticas têm se multiplicado nos últimos anos, com opções de anticorpos monoclonais e medicamentos orais, mas o conhecimento acerca desses novos medicamentos ainda é limitado, se comparado aos imunomoduladores de primeira linha que estão aprovados há mais de 15 anos. No entanto, o uso desses tratamentos para formas progressivas ainda não está aprovado ou mostra-se pouco eficaz.

Tratamento	Regime terapêutico	Pontos de atenção
Fase aguda (ataq	ue/surto)	112
Metilprednisolona endovenosa	1 g/dia por via intravenosa (IV) por 3 a 5 dias	Considerar o uso de anti-helmínticos concomitante ao tratamento
Plasmaférese	4 a 6 sessões de plasmaférese a cada 2 a 3 dias	Hipotensão, hipocalcemia (citrato), complicações de acesso vascular
Prevenção de nov	os ataques/surtos	
Imunomodulador	es de 1º linha	
Interferon-beta 1b SC	250 mcg subcutâneo dias alternados	Reações cutâneas no local de aplicação, quadro pseudogripal, alterações hematológicas e hepáticas
Interferon-beta 1a SC	22 ou 44 mcg subcutâneo 3 vezes/ semana	Semelhantes ao interferon-beta 1b SC

Tratamento	Regime terapêutico	Pontos de atenção
Interferon-beta 1a IM	30 mg intramuscular 1 vez/semana	Semelhantes ao interferon-beta 1b SC
Acetato de Glatirâmer	20 mg subcutâneo diariamente	Mal-estar súbito após injeção
Imunomodulado	res de 2ª linha e anticor	pos monocionais
Fingolimode	0,5 mg/dia via oral diariamente	Linfopenia severa, distúrbios da condução cardíaca (bradicardia) nas primeiras doses ou no reinício da droga
Teriflunomida	7 a 14 mg/dia via oral diariamente	Teratogenicidade, alterações hepáticas, eventual aumento da pressão arterial
Mitoxantrona	12 mg/m²/mês IV, dose cumulativa máxima de 120 mg/m²	Cardiotoxicidade, leucemias, disturbios hematopoéticos
Natalizumabe	300 mg IV a cada 4 semanas	Leucoencefalopatia multifocal progressiva
Alemtuzumabe	12 mg IV por 5 dias no 1º ciclo de tratamento; a partir do 2º ano, 12 mg IV por 3 dias	Desenvolvimento de outras doenças autoimunes como tireoidite de Hashimoto e púrpura trombocitopénica idiopática

Diversos medicamentos estão em estudos fase III randomizados, duplos-cegos comparativos com placebo ou interferon-beta ou já foram aprovados nos Estados Unidos e/ou Europa. Esses medicamentos em fase final de estudos clínicos poderão ser aprovados no Brasil e estar disponíveis para o tratamento dos pacientes brasileiros nos próximos anos. Entre eles, pode-se citar o dimetil-fumarato via oral 240 mg duas vezes ao dia, daclizumabe (anti-CD25) 150 mg ou 300 mg via subcutânea a cada 4 semanas, ocrelizumabe (anti-CD20 humanizado) 600 mg ou 2.000 mg por via intravenosa a cada 6 meses e o laquinimode 0,6 mg via oral uma vez ao dia.

Neuromielite óptica

A NMO, ou doença de Devic, é uma doença inflamatória do SNC que afeta preferencialmente os nervos ópticos e a medula espinhal. As formas limitadas da doença (p. ex., somente mielite ou neurite óptica) são conhecidas por espectro da NMO (ENMO). A maioria dos casos de NMO possui recorrência dos ataques, forte predominância do sexo feminino (1 homem: 9 mulheres), e a idade de início gira em torno da terceira e quarta década de vida^{40,41}. Os episódios de neurite óptica podem ser unilaterais ou bilaterais e normalmente apresentam comprometimento mais grave que as neurites ópticas da EM. Os ataques de mielites muitas vezes causam alterações sensoriais, motoras e esfincterianas graves por afetarem grande área transversal da medula espinhal (mielite transversa). Além disso, pacientes com NMO possuem frequentemente lesões no tronco encefálico que se caracterizam por náuseas, vômitos e soluços incoercíveis que permanecem por mais de 48 horas^{42,43}. Já o envolvimento de outras estruturas do SNC, como diencéfalo e hemisférios cerebrais, ocorre com menor frequência. Apesar da gravidade dos ataques, a transição para uma fase de progressão secundária é incomum^{40,44}.

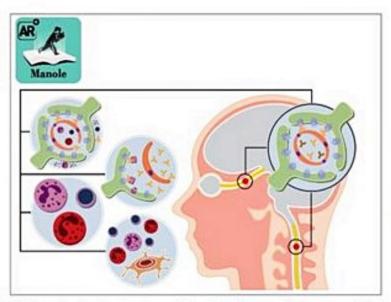
Na IRM observam-se lesões diferentes das lesões sugestivas de EM, tanto em configuração quanto em localização. As lesões na NMO estão concentradas nas regiões hipotalâmicas, tronco cerebral e periependimárias, nas quais existe uma alta expressão de aquaporina-445,46. Durante os ataques de mielite aguda, a IRM da medula espinhal mostra lesões extensas que afetam três ou mais segmentos vertebrais nos cortes longitudinais (Figura 3)40. Essas lesões são hiperintensas nas sequências T2/FLAIR, com presença de edema, e podem mostrar realce após a administração de gadolínio. A análise do LCR durante um surto pode mostrar pleocitose com a presença de neutrófilos40 e aumento da proteína total, mas apenas 10 a 20% dos casos possuem positividade para bandas oligoclonais por isoeletrofocalização⁴⁷, achados que contrastam com os encontrados na EM.

Em 2004, foi identificado o anticorpo anti-aquaporina-4 (AQP4), inicialmente chamado de NMO-IgG, em pacientes com NMO ou alto risco para a doença48. O anti-AQP4 revolucionou o entendimento dessa doença (Figura 4). Cerca de 80 a 90% dos pacientes com NMO e mais da metade dos pacientes com ENMO são positivos para anti-AQP449. A sensibilidade do teste para o anti- AQP4 varia de acordo com a técnica utilizada, com uma sensibilidade menor por imunofluorescência indireta no tecido cerebral (método inicial) ou ELISA e mais alta quando se utilizam células transfectadas com AQP4 humana⁵⁰. Além de ser uma ferramenta útil no diagnóstico diferencial, o anti-AQP4 ajuda a identificar precocemente pacientes que não possuem histórico de neurite óptica bilateral simultânea, neurite óptica recorrente ou mielite longitudinal extensa, como formas frustras de mielite, primeiro episódio de neurite óptica unilateral e pacientes com doença restrita ao cérebro ou tronco encefálico51,52.

Apesar dos avanços importantes no reconhecimento do ENMO e de evidências da patogenicidade do anti-AQP4 em modelos experimentais⁵³, uma parcela dos pacientes com ENMO é negativa para anti-AQP4 a despeito do uso das melhores técnicas para detecção do anticorpo. Recentemente, um estudo que incluiu 215 pacientes diagnosticados como ENMO do nosso centro, de Belo Horizonte e do Japão confirmou que a maioria dos casos era positivo para anti-AQP4, mas que cerca de 20% dos casos seronegativos para anti-AQP4 eram positivos para outro anticorpo contra a glicoproteína da mielina do oligodendrócito (MOG: myelin-oligodendrocyte glycoprotein). Esses pacientes anti-MOG+ possuem quadro clínico compatível com ENMO, mas não possuem predominância do sexo feminino, possuem poucos ataques



Figura 3. Imagem sagital por ressonância magnética (T2WI) da medula espinhal cervical demonstrando lesão longitudinal extensa compatível com neuromielite óptica em uma paciente de 43 anos, do sexo feminino com quadro de mielite aguda transversa e anti-aquaporina-4+.



■ Figura 4. Ilustração esquemática da fisiopatologia da neuromielite óptica e o papel do anticorpo anti-aquaporina-4. O anticorpo se liga à aquaporina-4 expressa nos astrócitos, promovendo uma toxicidade anticorpo-mediada com ativação de complemento que resulta em um processo inflamatório destrutivo e morte astrocitária.

ou são monofásicos, têm quadros mais limitados (neurite óptica > mielite) e tendência a ter uma resposta melhor a tratamentos do que os casos anti-AQP4+54.55.

O tratamento da NMO e ENMO engloba estratégias na fase aguda para redução do quadro inflamatório durante os ataques que são o pulsos de altas doses de corticosteroides e plasmaférese. Para a prevenção de novos ataques, é comum o uso de corticosteroides orais em baixa dose e medicações imunossupressoras (Quadro 5).

Tratamento	Regime terapêutico	
Fase aguda (ataque)	
Metilprednisolona endovenosa	1 g/dia por via intravenosa (IV) por 3 a 5 dias	
Plasmaférese	4 a 6 sessões de plasmaférese a cada 2 a 3 dias	
Prevenção de novos	ataques	
Corticosteroide oral		
Prednisona	5-20 mg/dia via oral, redução lenta abaixo de 10 mg/dia	
Drogas Imunossupr	essoras	
Azatioprina	1,5-2 mg/kg/dia via oral, dose ajustada conforme volume corpuscular médio (hemograma)	
Micofenolato mofetil	2 g/dia via oral	
Mitoxantrona	12 mg/m²/mês IV, dose cumulativa máxima d 120 mg/m²	
Metotrexato	7,5-15 mg/semana via oral	
Ciclosporina	150 mg/dia via oral	
Ciclofosfamida	500-700 mg/m² IV mensalmente, até 6-12 infusões	
Anticorpos monoclo	onais	
Rituximabe	375 mg/m²/semana IV por 4 semanas ou 2 doses de 1.000 mg com 2 semanas de intervalo; reinfusão quando células B (CD194 forem detectadas no sangue periférico	
Eculizumabe	600 mg IV semanalmente por 4 semanas, 900 mg na 5ª semana e a cada 2 semanas até 4 anos	
Tocilizumabe	6-8 mg/kg IV a cada 4-6 semanas	

Encefalomielite aguda disseminada

A encefalomielite aguda disseminada (ADEM: acute disseminated encephalomyelitis) corresponde a uma doença inflamatória desmielinizante que geralmente se manifesta depois de processos infecciosos de etiologia principalmente viral ou após uma imunização. O curso dessa doença é geralmente monofásico, afeta mais crianças do que adultos⁵⁷ e não possui maior predileção por sexo como a EM58. ADEM possui um curso clínico de início agudo com confusão, febre e alteração do nível de consciência, muitas vezes associado a crises convulsivas e sinais neurológicos focais (ataxia, paraplegia, anormalidades dos nervos cranianos). A IRM mostra lesões de características desmielinizantes distribuídas difusamente no SNC59. A localização da lesão é predominantemente subcortical, com presença de atividade inflamatória em todas elas (realce de gadolínio), acometimento dos gânglios da base e ausência de lesões hipointensas T1 sem reforço de gadolínio são dados que favorecem o diagnóstico de ADEM contra EM (Figura 5). Na medula espinhal, as lesões de ADEM são geralmente mais extensas do que as da EM, acometendo em extensão vários corpos vertebrais.

O prognóstico associado a ADEM é determinado pela presença de sequelas após a fase aguda, sendo sequela cognitiva a mais comum⁶⁰. Assim, um tratamento precoce da doença pode reduzir as chances de invalidez permanente. O tratamento mais utilizado para ADEM é pulso de corticosteroides intravenosos, mas pode haver uma falha de resposta em até 30% dos pacientes. Em tais casos, a gamaglobulina intravenosa ou a plasmaférese podem ser alternativas terapêuticas^{61,62}.

A leucoencefalite hemorrágica de Hurst é uma forma rara de doença inflamatória desmielinizante idiopática e é considerada uma variante hiperaguda de ADEM⁶³. O início dos sintomas pode ser fulminante, com febre, cefaleia e diminuição do nível de consciência, que em alguns casos leva à morte em poucos dias. Estudos de IRM mostram lesões sugestivas de leucoencefalopatia multifocal associada com focos de hemorragia⁶⁴.

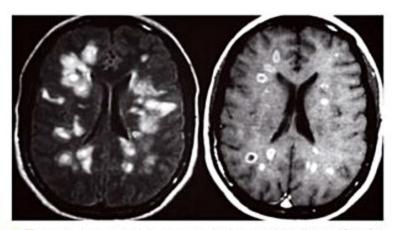


Figura 5. Imagem axial por ressonância magnética do encéfalo demonstrando lesões hiperintensas em T2/FLAIR (esquerda) com realce ao contraste em T1 (direita) compatíveis com encefalomielite disseminada aguda pós-vacinação para sarampo na idade adulta.

Outras doenças desmielinizantes adquiridas

Dentro do grupo de doenças desmielinizantes inflamatórias idiopáticas adquiridas (não congênitas), existem ainda algumas formas raras que geralmente são caracterizadas por lesões pseudotumorais. O crescimento de tais lesões pode provocar o aparecimento e/ou progressão de sintomas neurológicos focais, como hemiparesia, alterações na marcha e equilíbrio, associados a cefaleia, vômitos e alteração no nível de consciência, se o quadro tumefativo se torna muito severo. Entre essas doenças, pode-se citar doença de Marburg^{65,66}, doença de Schilder⁶⁷ e esclerose concêntrica de Baló⁶⁸. O tratamento desses quadros mais raros se baseia em altas doses de corticosteroides, plasmaférese e imunossupressores. Contudo, por causa da raridade desses quadros, a experiência é limitada a relatos de casos.

Considerações finais

As doenças desmielinizantes são um grupo de doenças que acometem desde a faixa pediátrica até idosos, com um pico de início de doença concentrado nos adultos jovens. A EM, NMO e ADEM, entre outras doenças inflamatórias idiopáticas do SNC, são causas importantes de incapacidade física e/ou mental. O avanço no conhecimento de características clínicas e imagem, aliado a modernos métodos laboratoriais para análise de autoimunidade e LCR, pode auxiliar no diagnóstico precoce e correto manejo desses pacientes. A implementação de tratamentos adequados é essencial para reduzir o risco de incapacidade funcional permanente, como cegueira, distúrbios cognitivos ou ficar restrito a cadeira de rodas. O tratamento dessas doenças tem sofrido notáveis avanços nos últimos anos, com uma quantidade cada vez maior de opções terapêuticas que se originaram a partir de pesquisas translacionais e do melhor entendimento da fisiopatologia de cada uma dessas doenças.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Leticia Midori Sato, por preparar ilustrações utilizadas neste capítulo.

Referências bibliográficas

- Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. Lancet Neurol. 2010;9:520-32.
- Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. Autoimmun Rev. 2010;9:A387-394.
- Callegaro D, Goldbaum M, Morais L, et al. The prevalence of multiple sclerosis in the city of Sao Paulo, Brazil, 1997. Acta Neurol Scand. 2001;104:208-213.
- Fragoso YD, Peres M. Prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos, SP, Brazil. Rev Bras Epidemiol. 2007;10:479-82.
- Lana-Peixoto MA, Frota E, Campos GB, Botelho CM. The prevalence of multiple sclerosis in Belo Horizonte, Brazil. Mult Scler. 2002;8:S38.
- Lassmann H. What drives disease in multiple sclerosis: Inflammation or neurodegeneration? Clin Exp Neuroimmunol. 2010;1:2-11.
- Keegan M, Konig F, McClelland R, et al. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. Lancet. 2005;366:579-82.
- Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. Ann Neurol. 2000;47:707-17.
- Kurtzke JF. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2005;16:327-49.
- Pugliatti M, Sotgiu S, Rosati G. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurg. 2002;104:182-91.
- Robertson NP, Fraser M, Deans J, Clayton D, Walker N, Compston DA. Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. Brain. 1996;119(Pt 2):449-55.
- Sadovnick AD, Ebers GC, Dyment DA, Risch NJ. Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. The Canadian Collaborative Study Group. Lancet. 1996;347:1728-30.
- Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group. Nature. 1995;377:150-
- Brum DG, Barreira AA, Louzada-Junior P, Mendes-Junior CT, Donadi EA. Association of the HLA-DRB1*15 allele group and the DRB1*1501 and DRB1*1503 alleles with multiple sclerosis in White and Mulatto samples from Brazil. J Neuroimmunol. 2007;189:118-24.
- Tienari P, Bonetti A, Pihlaja H, Saastamoinen KP, Rantamaki T. Multiple sclerosis in G: genes and geography. Clin Neurol Neurosurg. 2006;108:223-6.
- Zuvich RL, McCauley JL, Pericak-Vance MA, Haines JL. Genetics and pathogenesis of multiple sclerosis. Semin Immunol. 2009;21:328-33.
- International Multiple Sclerosis Genetics C, Haffer DA, Compston A, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. N Engl J Med. 2007;357:851-62.

- Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2010;9:599-612.
- Hayes CE, Cantorna MT, DeLuca HF. Vitamin D and multiple sclerosis. Proc Soc Exp Biol Med. 1997;216:21-7.
- Torkildsen O, Grytten N, Aarseth J, Myhr KM, Kampman MT. Month of birth as a risk factor for multiple sclerosis: an update. Acta Neurol Scand Suppl. 2012:58-62.
- Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med. 1998;339:285-291.
- Pugliatti M, Cossu P, Sotgiu S, Rosati G, Riise T. Clustering of multiple sclerosis, age of onset and gender in Sardinia. J Neurol Sci. 2009;286:6-13.
- Ahlgren C, Toren K, Oden A, Andersen O. A population-based case-control study on viral infections and vaccinations and subsequent multiple sclerosis risk. Eur J Epidemiol. 2009:24:541-52.
- Alter M. Etiologic considerations based on the epidemiology of multiple sclerosis. Am J Epidemiol. 1968;88:318-32.
- Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part 1: the role of infection. Ann Neurol. 2007;61:288-99.
- Bagert BA. Epstein-Barr virus in multiple sclerosis. Curr Neurol Neurosci Rep. 2009:9:405-10.
- Thacker EL, Mirzaei F, Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. Ann Neurol. 2006;59:499-503.
- Banwell B, Krupp L, Kennedy J, et al. Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational observational study. Lancet Neurol. 2007;6:773-781.
- Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. Ann Neurol. 2007;61:504-13.
- Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A. Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. Am J Epidemiol. 2001;154:69-74.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011;69:292-302.
- Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. Lancet Neurol. 2005;4:281-8.
- Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. Neurology. 2009;72:800-5.
- Okuda DT, Mowry EM, Cree BA, et al. Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. Neurology. 2011;76:686-92.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. Neurology. 2014 (Epub 28.05.2014): doi 10.1212/ WNL.00000000000560.
- Ebers GC, Traboulsee A, Li D, et al. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010;81:907-12.
- 37. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. 2007;6:903-12.
- Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. Mult Scler. 2008;14:1157-74.
- Freedman MS. Present and emerging therapies for multiple sclerosis. Continuum. 2013;19:968-91.
- Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). Neurology. 1999;53:1107-14.
- Adoni T, Lino AM, da Gama PD, et al. Recurrent neuromyelitis optica in Brazilian patients: clinical, immunological, and neuroimaging characteristics. Mult Scler. 2010;16:81-6.
- Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Sato S, Itoyama Y. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. Neurology. 2005;65:1479-82
- Takahashi T, Miyazawa I, Misu T, et al. Intractable hiccup and nausea in neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody: a herald of acute exacerbations. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79:1075-8.

- Sato D, Fujihara K. Neuromyelitis optica without typical opticospinal phenotype. Mult Scler. 2010;16:1154-5.
- Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. Arch Neurol. 2006;63:390-6.
- Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. Arch Neurol. 2006;63:964-8.
- Nakashima I, Fukazawa T, Ota K, et al. Two subtypes of optic-spinal form of multiple sclerosis in Japan: clinical and laboratory features. J Neurol. 2007;254:488-92.
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Lancet. 2004;364:2106-12.
- Sato DK, Lana-Peixoto MA, Fujihara K, de Seze J. Clinical spectrum and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: evolution and current status. Brain Pathol. 2013;23:647-60.
- Waters PJ, McKeon A, Leite MI, et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. Neurology. 2012;78:665-71.
- Sato DK, Nakashima I, Takahashi T, et al. Aquaporin-4 antibody-positive cases beyond current diagnostic criteria for NMO spectrum disorders. Neurology. 2013;80:2210-6.
- Sato D, Fujihara K. Atypical presentations of neuromyclitis optica. Arq Neuropsiquiatr. 2011;69:824-8.
- Bradl M, Misu T, Takahashi T, et al. Neuromyelitis optica: pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo. Ann Neurol. 2009;66:630-43.
- Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. Neurology. 2014;82:474-81.
- Kitley J, Waters P, Woodhall M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. JAMA Neurol. 2014;71:276-83.
- Sato D, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Fujihara K. Treatment of neuromyelitis optica: an evidence based review. Arq Neuropsiquiatr. 2012;70:59-66.
- Tenembaum SN. Acute disseminated encephalomyelitis. Handb Clin Neurol. 2013;112:1253-62.
- de Seze J, Debouverie M, Zephir H, et al. Acute fulminant demyelinating disease: a descriptive study of 60 patients. Arch Neurol. 2007;64:1426-32.
- Hawkins CP, Munro PM, MacKenzie F, et al. Duration and selectivity of bloodbrain barrier breakdown in chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis studied by gadolinium-DTPA and protein markers. Brain. 1990;113 (Pt 2):365-78.
- Schwarz S, Mohr A, Knauth M, Wildemann B, Storch-Hagenlocher B. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients. Neurology. 2001;56:1313-8.
- Hahn JS, Siegler DJ, Enzmann D. Intravenous gammaglobulin therapy in recurrent acute disseminated encephalomyelitis. Neurology. 1996;46:1173-4.
- Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. Ann Neurol. 1999;46:878-86.
- Russell DS. The nosological unity of acute haemorrhagic leucoencephalitis and acute disseminated encephalomyelitis. Brain. 1955;78:369-76.
- Archer H, Wall R. Acute haemorrhagic leukoencephalopathy: two case reports and review of the literature. J Infect. 2003;46:133-7.
- Johnson MD, Lavin P, Whetsell WO Jr. Fulminant monophasic multiple sclerosis, Marburg's type. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1990;53:918-21.
- Mendez MF, Pogacar S. Malignant monophasic multiple sclerosis or "Marburg's disease". Neurology. 1988;38:1153.
- Afifi AK, Bell WE, Menezes AH, Moore SA. Myelinoclastic diffuse sclerosis (Schilder's disease): report of a case and review of the literature. J Child Neurol. 1994;9:398-403.
- Karaarslan E, Altintas A, Senol U, et al. Balo's concentric sclerosis: clinical and radiologic features of five cases. AJNR Am J Neuroradiol. 2001;22:1362-7.

12

Doenças Infecciosas do Sistema Nervoso

Hélio Rodrigues Gomes

SUMÁRIO

Introdução, 437

Meningites infecciosas agudas, 437

Diagnóstico clínico, 438

Diagnóstico laboratorial, 438

Tratamento, 439

Profilaxia, 439

Complicações, 442

Encefalites e meningoencefalites agudas, 442

Meningoencefalite herpética, 443

Doenças infecciosas de caráter subagudo e crônico, 443

Meningoencefalite tuberculosa, 444

Neuromicoses, 445

Neurocisticercose, 447

Neurossifilis, 450

Neuroesquistossomose, 451

Neuroborreliose, 452

Complicações neurológicas da aids, 452

Considerações finais, 454

Referências bibliográficas, 455

Introdução

O sistema nervoso central (SNC) pode ser infectado por vários agentes, incluindo vírus, bactérias, fungos, protozoários e helmintos. Quanto ao início dos sintomas, as infecções do SNC podem ser divididas em agudas, quando os sintomas ocorrem em até sete dias, subagudas, quando os sintomas têm duração entre uma e três semanas, e crônicas quando for maior que quatro semanas. Essa variação temporal está relacionada à virulência do patógeno e à capacidade deste de desencadear reação inflamatória.

As manifestações clínicas, a evolução e a morbimortalidade dependem do agente etiológico, da virulência, do local da infecção, da imunidade do hospedeiro e do momento e da efetividade da terapia instituída. As infecções do SNC representam em torno de 5% das admissões hospitalares com mortalidade de 15%¹.

O SNC apresenta vários mecanismos de proteção contra a invasão de microrganismos, sendo efetuado principalmente pela barreira hematoencefálica (BHE) e externamente pelas leptomeninges. A BHE é caracterizada pela interposição entre o sistema circulatório e SNC, composta por células endoteliais da microcirculação dos vasos cerebrais, que por junções celulares fortemente unidas, e a característica de alta resistência elétrica, limitam a quantidade de fluxo para celular, restringindo o transporte de íons inespecíficos para a atividade cerebral, assim como proteínas, células e patógenos. Portanto, a integridade desses mecanismos de proteção é fundamental para a saúde do SNC. Existem várias condições predisponentes relacionadas à infecção neurológica, entre elas destacam-se as imunossupressões de qualquer natureza, traumatismos cranioencefálicos, contato interpessoal, infecções em sítios próximos ao sistema nervoso, como crânio, vértebras e cavidade oral.

Neste capítulo, serão abordadas as principais infecções que acometem o SNC, bem como diagnósticos e tratamentos.

Meningites infecciosas agudas

As meningites agudas são afecções, frequentes nas unidades de emergências, que comprometem as leptomeninges, ocasionando reação inflamatória do espaço subaracnoideo e do encéfalo e têm o diagnóstico facilitado pelo exame do líquido cefalorraquidiano (LCR). Os principais agentes das meningites agudas são bactérias e vírus. São as infecções do SNC mais frequentes e têm grande importância do ponto de vista da saúde pública, em razão da morbidade, da magnitude, da capacidade de ocasionar surtos e, no caso da meningite bacteriana, da gravidade dos casos. No Brasil, a meningite é considerada uma doença endêmica, deste modo, casos são esperados ao longo de todo o ano, com a ocorrência de surtos e epidemias ocasionais, é mais comum a ocorrência das meningites bacterianas no inverno e das virais no verão. A meningite faz parte da Lista Nacional de Doenças de Notificação Compulsória, de acordo com a Portaria nº 5, de 21 de fevereiro de 2006. No Brasil, de 2010 a 2013, registraram-se cerca de 80 mil casos de meningites notificados, com coeficiente de incidência de 9,6 a 11,2/100.000 habitantes e letalidade de 8,5 a 9,9%. As meningites virais ocorrem em qualquer faixa etária, destacando-se as crianças com menos de 5 anos. No Brasil, na maioria dos casos não se identifica o agente etiológico e as vacinas para H. influenzae, N. meningitidis e S. pneumoniae fazem parte do Programa Nacional de Imunização do Ministério da Saúde.

Os vírus são os agentes infecciosos que mais comumente causam meningites agudas, os enterovírus, sobretudo echovírus e coxsachie A e B, responsáveis por 80% das meningites agudas virais. Outros vírus causadores de meningites são os herpes simples (VHS), o Epstein-Barr (VEB), da caxumba e o da varicela-zóster (VVZ).

Embora qualquer bactéria possa, teoricamente, causar meningite aguda, quase metade delas são causadas pelo pneumococo, seguido pelo meningococo (25%), estreptococo do grupo B (13%), listéria (8%) e hemófilos (7%). E interessante notar que o hemófilos, antes do advento da vacinação específica, era o responsável por 44% dos casos de meningites bacterianas agudas. As meningites bacterianas permanecem como um importante desafio em saúde pública, ainda com altas taxas de morbimortalidade e sequelas, principalmente nos países em desenvolvimento, apesar de várias estratégias de prevenção atuais. A suspeita clínica de meningite bacteriana deve ser considerada como uma emergência médica e deve ser rapidamente tratada e diagnosticada. O atraso nas condutas está fortemente relacionado à alta morbidade e letalidade.

A estimativa mundial é que ocorram anualmente mais de um milhão de casos e cerca de 200 mil óbitos relacionados às meningites bacterianas².

Em geral, a transmissão das meningites ocorre pelo contato interpessoal, no caso da etiologia bacteriana a fonte de infecção/reservatório principal é o homem, pelas vias respiratórias, por gotículas e secreções da nasofaringe. Há necessidade de contato íntimo (principalmente residentes do mesmo domicílio, dormitório ou alojamento, comunicantes de creche ou escola) ou contato direto com as secreções respiratórias de um paciente-fonte. A transmissão fecal-oral é de grande importância em infecções por enterovírus. O período de transmissibilidade é variável, dependendo da etiologia. No caso da doença meningocócica, a transmissibilidade pode estar relacionada à persistência do meningococo na nasofaringe. Em geral, isso ocorre após 24 horas de antibioticoterapia. Aproximadamente 10% da população podem apresentar-se como portadores assintomáticos. Quanto ao período de incubação, também é variável de acordo com o agente etiológico de 2 a 10 dias, em média de 3 a 4 dias^{2,3}.

Diagnóstico clínico

As meningites são definidas como um processo infamatório das leptomeninges, caracterizado pelo desenvolvimento de pelo menos três síndromes clínicas de início abrupto e rápida evolução:

 Síndrome irritação meníngea: caracterizada pela rigidez de nuca e dos sinais de Kernig, Lasègue e Brudzinski.

- Sepse/síndrome infecciosa: caracterizada por febre, apatia, prostração e toxemia.
- Síndrome de hipertensão intracraniana (HIC) com cefaleia, náuseas, vômitos e presença variável de papiledema

A diferença clínica entre as meningites agudas bacterianas e as virais está relacionada à intensidade das manifestações clínicas, sobretudo na síndrome infecciosa⁴⁻⁶.

Algumas particularidades clínico-epidemiológicas ajudam na determinação do agente causal. As meningites meningocócicas, por exemplo, podem ocorrer em surtos epidêmicos. Outra característica clínica importante deste tipo de meningite são as alterações vasculares, como rash cutâneo, petéquias, equimoses ou palidez cutânea, que ocorrem em 50% dos casos e são indicativas formais de antibioticoterapia imediata. O estreptococo B é o responsável por 70% das meningites em recém-nascidos. As meningites pós-neurocirurgias e aqueles pacientes com sistemas de derivação liquórico apresentam mais frequentemente meningites por estafilococos ou bacilos Gram- negativos. Pacientes imunossuprimidos são mais suscetíveis à meningite por listeria. De acordo com a faixa etária, nos primeiros meses de vida são mais frequentes as meningites por estreptococo B, listeria, enterobactérias e pneumococo. Posteriormente, o meningococo, o pneumococo e o hemófilos, e nos indivíduos idosos novamente as pneumococo, a listéria e o bacilos Gram-negativos.

A morbimortalidade depende do agente etiológico, da precocidade de introdução da antibioticoterapia e do grau de comprometimento imunológico do indivíduo.

Diagnóstico laboratorial

Todo paciente com suspeita clínica de meningite tem indicação absoluta da análise do LCR. Os pacientes imunodeprimidos e aqueles que apresentam sinais clínicos de comprometimento do parênquima cerebral, como convulsões, sinais de projeção motora, comprometimento do nível de consciência ou confusão mental, quando há a possibilidade de lesões com efeito de massa/pseudotumoral e abscessos, terão indicação de exames neurorradiológicos previamente à punção (tomografia computadorizada [TC] ou ressonância magnética [RM]) pelo risco de herniação. A amostra de liquor deve ser encaminhada rapidamente para análise quimiocitológica e microbiológica, pois disso depende o diagnóstico e a introdução da terapêutica de forma precoce⁷.

Sistematicamente, o diagnóstico liquórico dos processos infecciosos do SNC começa pela citologia e pela bioquímica. Posteriormente, a identificação do patógeno pode ser feita diretamente pela visualização do agente ou do crescimento em cultura. Indiretamente, podem ser pesquisados anticorpos, antígenos e componentes genômicos. Também é muito importante a pesquisa de agentes infecciosos em outros sítios, como orofaringe e sangue⁸.

Classicamente, as meningites bacterianas cursam com aumento importante no número de células, aumento esse que varia de acordo com o agente etiológico, momento da realização da punção e da capacidade de reação inflamatória do paciente. Predominam os polimorfonucleares, que podem chegar a 100% do total de leucócitos encontrados. Os níveis proteicos estão bastante aumentados por conta da quebra da barreira hematoencefálica e os de glicose muito baixos, tendendo a zero e decorrente da glicogenólise que ocorre nos processos fagocitários e em menor grau do consumo bacteriano. A desvantagem da glicorraquia é a dependência da glicemia, podendo não refletir uma situação intratecal. Dessa forma, o conhecimento dos níveis do lactato é importante, sobretudo no diagnóstico diferencial com os processos virais, como se verá mais adiante. Nas meningites bacterianas, os níveis de lactato estão aumentados no LCR. A pesquisa específica do patógeno pode ser feita pelo exame bacterioscópico direto e o crescimento em cultura que têm sensibilidade variável em torno de 40 a 60%. Apresentam melhor sensibilidade e alta especificidade as pesquisas de antígeno bacteriano por provas de aglutinação em látex, são rápidas e de fácil execução e disponíveis em kits comerciais.9.

Como ocorre no quadro clínico, as alterações laboratoriais encontradas, classicamente, nas meningites virais também são mais brandas, ou seja, pleocitose discreta, às custas de linfomononucleares, proteinorraquia normal ou discretamente aumentada e níveis normais de glicose e lactato. Entretanto, o número de células pode ultrapassar 1.000 por mm³, especialmente nas meningites por caxumba. Alguns vírus, principalmente do grupo dos enterovírus, podem ocasionar inicialmente resposta mediada por polimorfonucleares neutrófilos, que podem chegar a constituir mais de 90% do perfil citomorfológico.

Pode-se ainda empregar exames de biologia molecular para a identificação de agentes virais da família do herpes vírus, dos arbovírus e dos adenovírus, bem como na pesquisa de meningococo¹⁰.

Tratamento

Nas meningites bacterianas, à simples suspeita o tratamento antibiótico deve ser iniciado mesmo desconhecendo-se o agente etiológico. Para tanto se pode lançar mão dos conhecimentos epidemiológicos e tratar o paciente empiricamente^{6,11}.

Em condições ideias, a antibioticoterapia deve ser administrada nos primeiros 30 minutos da chegada do paciente. A terapia inicial deve ser realizada com cefalosporinas de terceira geração, tais como cefotaxima ou ceftriaxona. Se a bactéria for sensível à penicilina (CIM de < 0,1 mcg/mL), o tratamento pode ser descalonado para penicilina ou continuar com cefalosporina de terceira geração, dada a excelente eficácia, dosagem conveniente e acessibilidade desses agentes. Alternativas podem ser utilizadas como o uso de ampicilina e cloranfenicol. Os pacientes com suspeita clínica de doença menigocócica devem permanecer em isolamento respiratório por 24 horas após o início da antibioticoterapia. Nos pacientes tratados com penicilinas e ampicilina, deve-se administrar rifampicina para erradicar a bactéria da orofarin-

ge. Na meningite pneumocócica, as cefalosporinas de terceira geração são os agentes de escolha.

Os pacientes com mais de 50 anos, etilistas, hepatopatas, asplênicos e imunodeprimidos podem apresentar
agentes etiológicos bacterianos variados, frequentemente pneumo e meningococos. Outros agentes etiológicos
que devem ser considerados nessa faixa etária/condições
predisponentes são *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus*influenzae e bacilos Gram-negativos. Nesses casos, devese utilizar ampicilina para *Listeria* e cefalosporina de terceira geração para os outros microrganismos. À medida
que o agente etiológico é identificado introduz-se medida terapêutica específica¹².

Para reduzir a intensidade da reação inflamatória e, consequentemente a agressão ao tecido cerebral, tem sido preconizado, previamente à antibioticoterapia, o uso sistemático de corticosteroides na dose de 0,15 mg/kg, a cada 6 horas, durante 4 dias ou 0,4 mg/kg a cada 12 horas, por 2 dias em crianças até 2 anos. Adequadamente tratados, os pacientes com meningites bacterianas apresentam sinais de melhora já em algumas horas e regridem quase por completo em 4 dias. A realização de um novo exame de LCR depende da evolução da doença. Um paciente que apresente boa evolução, com redução significativa dos sintomas, não necessita de um novo exame. Nos quadros mais graves, pouca resposta à terapêutica, evolução lenta ou quando houver dúvidas quanto ao agente etiológico requerem exames de LCR mais frequentes, às vezes seriados11,13.

Nas meningites virais, o uso de corticosteroide é reservado aos casos em que a resposta inflamatória for intensa e mantida, associada ou não a manifestações clínicas importantes. As meningites por herpes vírus ou citomegalovírus (CMV) devem ser tratadas com aciclovir ou ganciclovir^{10,14}.

As Figuras 1 e 2 apresentam o fluxo de atendimento aos quadros compatíveis com meningites agudas e a Tabela 1 e os Quadros 1 e 2 mostram os esquemas terapêuticos usuais no tratamento das meningites bacterianas agudas.

Profilaxia

As meningites em que existe a necessidade de profilaxia para erradicar o estado de portador são as meningocócicas e por *H. influenzae*. Nestas últimas, a profilaxia para contactantes está indicada quando no domicílio existe crianças com menos de 4 anos não vacinadas ou para profissionais que trabalhem com crianças com menos de 2 anos não vacinadas.

Nas meningites meningocócicas, a profilaxia está indicada para todos os contactantes íntimos, definidos como aqueles que residem no mesmo domicílio, com permanência > 4 horas/dia, nos últimos 7 dias, períodos maiores que 8 horas consecutivas nos últimos 7 dias, contatos íntimos como beijo na boca nos últimos 7 dias, contatos de creche, incluindo adultos, doenças em comunidades fechadas e contatos em sala de aula quando dois ou mais casos ocorreram em 6 meses, profissionais de saúde que

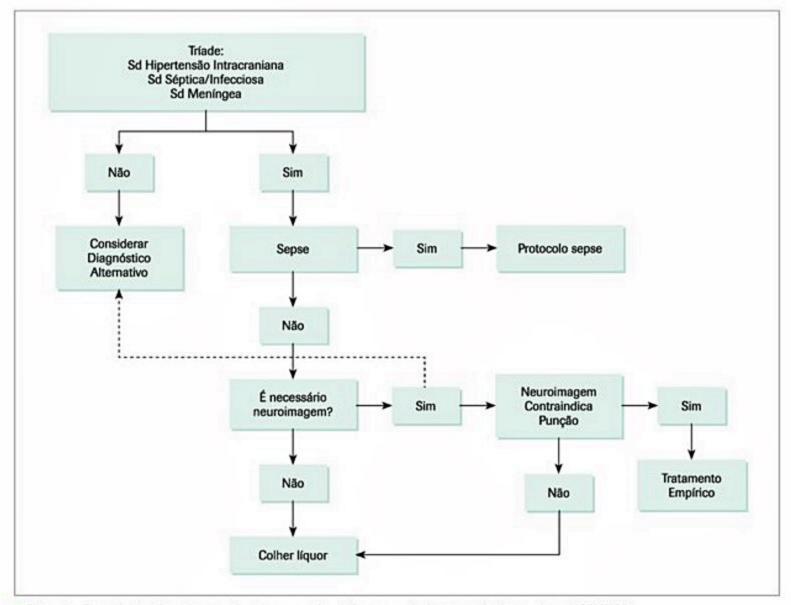


Figura 1. Fluxo de atendimento ao paciente com quadro clínico compatível com meningite aguda no HCFMUSP.

Antimicrobiano	Dose em crianças	Dose em adultos
Ampicilina	75 mg/kg cada 6h	2 g cada 4h
Cefotaxima	50-75 mg/kg cada 6h	2 g cada 6h
Ceftriaxona	50-75 mg/kg cada 12h	2 g cada 12h
Ceftazidima	75 mg/kg cada 12h	2 g cada 8h
Cloranfenicol	25 mg/kg cada 6h	1 g cada 6h
Gentamicina	2,5 mg/kg cada 8h (monitorar nível sérico)	2 mg/kg (dose de ataque); a seguir: 1,7 mg/kg cada 8h (monitorar nível sérico)
Levofloxacino	Não indicado para crianças	0,5 g cada 24h
Meropenem	40 mg/kg cada 8h	1 g cada 8h
Penicilina G	50.000 U/kg cada 4h	4 milhões U cada 4h
Rifampicina	10 mg/kg cada 24h (máximo: 600 mg/dia)	60 0mg cada 24h
Trimetoprim-sulfametoxazol	10 mg (trimetoprim)/kg cada 12h	10 mg (trimetoprin)/kg cada 12h
Vancomicina	15 mg/kg cada 6h (máximo: 2 g/dia)	1 g cada 12h
Adaptado de Sack e Jackson.		

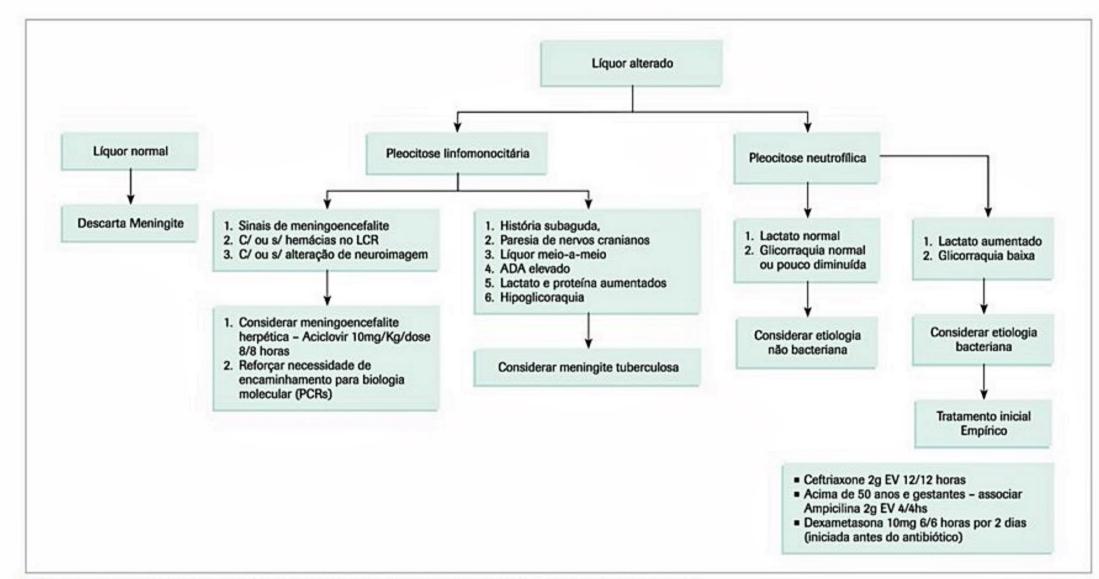


Figura 2. Fluxo de atendimento detalhado ao paciente com quadro clínico compatível com meningite aguda no HCFMUSP.

Idade	Agentes mais prováveis	Esquema de escolha	Esquema alternativo	Comentários
<3 meses	Estrepto-B, Listeria, E. coli, pneumococos	Ampicilina + ceftriaxona (ou cefotaxima)	Cloranfenicol + gentamicina	Níveis baixos podem ocorrer no LCR de RN de baixo peso
3 meses a 18 anos	Meningococos, pneumococos, H. influenzae	Ceftriaxona (ou cefotaxima)	Meropenem ou cloranfenicol	Acrescentar vancomicina em áreas com > 2% de pneumococos altamente resistentes
18 a 50 anos	Pneumococos, meningococos, H. influenzae	Ceftriaxona (ou cefotaxima)	Meropenem ou cloranfenicol	Acrescentar vancomicina em áreas com > 2% de pneumococos altamente resistentes
> 50 anos	Pneumococos, Listeria, bacilos Gram-negativos	Ampicifina + ceftriaxona (ou cefotaxima)	Ampicilina + fluoroquinolona (ciprofloxacino, levofloxacino ou trovafloxacin)	Acrescentar vancomicina em áreas com > 2% de pneumococos altamente resistentes; para tratar Listeria em pacientes alérgicos a penicilina, usar trimetoprim-sulfametoxazol

Agente etiológico	Esquema de escolha	Esquema alternativo	Duração do tratamento
Estrepto-B	Penicilina G (ou ampicilina)	Vancomicina	14 a 21 dias
Haemophilus influenzae	Ceftriaxona (ou cefotaxima)	Cloranfenicol	7 a 10 dias
Listeria monocytogenes	Ampicilina + gentamicina	Trimetoprim-sulfametoxazol	14 a 21 dias
Neisseria meningitidis	Penicilina G (ou ampicilina)	Ceftriaxona (ou cefotaxima): Cloranfenicol	7 a 10 dias
Streptococcus pneumoniae (Conc. inib. min. < 0,1	Ceftriaxona (ou cefotaxima)	Penicilina G; meropenem	10 a 14 dias
Streptococcus pneumoniae (Conc. inib. min. > 0,1	Vancomicina + ceftriaxona (ou cefotaxima)	Trocar a vancomicina por rifampicina; em pacientes alérgicos a cefalosporinas, usar a vancomicina isoladamente	10 a 14 dias

entraram em contato sem equipamento de proteção individual (EPI) adequado com pacientes suspeitos, em procedimentos de intubação orotraqueal, aspiração orotraqueal e tempo prolongado.

A droga de escolha é a rifampicina na dose para adultos de 600 mg, 12/12 horas e crianças 10 mg/kg, 12/12 horas, VO, por 2 dias para meningococo e 600 mg/dia 4 dias para o *H. influenzae*. Outras opções são ciprofloxacino e a ceftriaxona.

Complicações

Entre as complicações do SNC, destacam-se encefalites, hemorragias, ventriculites e abscessos cerebrais. A principal complicaçãos em relação ao choque/vasculite é a necrose, especialmente de extremidades, mais frequentes na meningococcemia. As principais sequelas neurológicas são as síndromes convulsivas, o retardo mental e a surdez. Estima-se que 50% dos indivíduos com história de meningite bacteriana apresentem algum tipo de sequela.

Encefalites e meningoencefalites agudas

A encefalite está relacionada a uma inflamação do parênquima cerebral associada a evidências clínicas de disfunção cerebral, como febre, dor de cabeça e alteração do nível de consciência, alterações de comportamento ou sinais localizatórios como convulsões e sinais neurológicos focais. Uma vez que o córtex cerebral é difusamente envolvido, os pacientes podem apresentar rebaixamento do nível de consciência, torpor e coma. As síndromes podem também coexistir na forma de meningoencefalite. Em pacientes não HIV positivos, as causas mais frequentes de encefalite são: (a) o VHS-1; (b) o VHS-2 em recém-nascidos; (c) os arbovírus, incluindo o vírus da dengue, da febre amarela, o vírus da encefalite de St. Louis e o vírus da encefalite B japonesa^{14,15}.

O quadro clínico, salvo algumas particularidades de alguns vírus, está ligado ao comprometimento do SNC. Alterações de memória podem acontecer na encefalite pelo VEB e pelo VHS-1. Algumas etiologias apresentam quadros mais específicos, como o VVZ que pode causar ataxia cerebelar em 50% das crianças e aparece entre uma e três semanas após a infecção. O VVZ pode ser o responsável também por paralisia fácil (doença de Ramsay-Hunt) e quadros vasculíticos com isquemias ou sangramentos cerebrais. O VVZ é um vírus de caráter ubiquitário que, acredita-se, infecta mais de 90% da população antes da adolescência, sendo responsável por 5 a 29% das meningites virais,

o terceiro agente causal mais importante de meningites virais depois dos enterovírus e dos herpes vírus.

O diagnóstico laboratorial depende do exame do LCR. A presença de hemácias pode levar ao diagnóstico de VHS ou VVZ. A ventriculite pode inferir o diagnóstico de CMV. O emprego de técnicas moleculares no exame do LCR vem permitindo detectar o agente etiológico em mais de 50% dos casos. A dosagem da proteína C reativa (PCR) para VEB pode não ter relação com a doença e o para herpes vírus humano 6 (HHV-6) pode expressar o genoma incorporado em vez de detectar a doença. As encefalites, cujas patogenias estão relacionadas à autoimunidade, como o sarampo, a rubéola e a varicela-zóster vasculítica não têm boa sensibilidade no exame de PCR. A neuroimagem constitui um excelente recurso diagnóstico 14-16.

As encefalites infecciosas correspondem a aproximadamente 50% das encefalites e o diagnóstico etiológico permanece desconhecido na maioria dos casos. A incidência estimada é de 1,4 a infecção 2,2/100.000. Estimativa inglesa mostra que dos 700 casos/ano de encefalite viral a mortalidade foi de 7%. As sequelas podem ser motoras, cognitivas, emocionais, comportamentais e sociais.

Meningoencefalite herpética

O VHS-1 é o agente causal da encefalite aguda esporádica mais frequente, tendo distribuição universal. A infecção primária do VHS-1 acontece habitualmente na mucosa da orofaringe e, na maioria das vezes, é assintomática.

Depois da infecção primária, o VHS-1 migra retrogradamente através de ramos do nervo trigêmeo até atingir o gânglio de Gasser, onde permanece em forma latente. A reativação desta forma latente com replicação maciça do vírus pode levar à encefalite viral, acometendo estruturas do tronco cerebral ou, mais frequentemente, os lobos temporais e o sistema límbico.

As lesões são graves e rapidamente progressivas, apresentam aspecto necro-hemorrágico e acometem os lobos temporais médio e inferior, o córtex orbitofrontal e estruturas do sistema límbico, às vezes bilateralmente. Na maioria das vezes, o agente etiológico é o VHS-1; no entanto, entre 6 e 15% das meningoencefalites herpéticas são causadas pelo VHS-2.

Os sinais e sintomas habituais da meningoencefalite herpética são: febre, cefaleia, confusão mental e alterações de comportamento. Com muita frequência, associam-se crises convulsivas, focais ou generalizadas, e quadros deficitários, como disfasia e hemiparesia. Os sintomas atingem a expressão máxima em duas a três semanas.

O diagnóstico da meningoencefalite herpética é feito por neuroimagem, pelo exame do LCR e pelo eletroencefalograma.

O exame de escolha em neuroimagem é a RM, que pode mostrar lesões com hipersinal em T2 nos lobos temporais médio e inferior, podendo estender-se até a ínsula; no entanto, na fase inicial da doença, o exame pode ser normal.

O exame de LCR pode evidenciar: hipertensão; pleocitose linfomononuclear, variando habitualmente entre 5 e 500 células; aumento discreto ou moderado da concentração proteica; glicose normal ou, raramente, hipoglicorraquia discreta; aumento da atividade de adenosina-deaminase (ADA). Ocasionalmente, há hemácias ou xantocromia. Na primeira semana, o diagnóstico de certeza é feito por PCR, que apresenta maior sensibilidade até o quarto ou quinto dia após o início da sintomatologia (cerca de 95%). A especificidade é de quase 100%, de modo que este exame é considerado padrão-ouro para diagnóstico, substituindo a biópsia cerebral. No entanto, a partir da primeira semana, a sensibilidade cai rapidamente. Nesta ocasião, o diagnóstico é feito pela pesquisa de anticorpos específicos da classe IgG. Como existem fatores de interferência que diminuem a sensibilidade na fase aguda, especialmente a presença de hemácias, pode haver resultados falso-negativos. A pesquisa de anticorpos específicos deve ser feita no soro e no LCR simultaneamente desde a fase aguda; o aumento significativo dos títulos ou a demonstração de imunoprodução local específica a partir de oito a 12 dias a contar do início do quadro podem constituir a chave diagnóstica, sobretudo quando os dados da RM forem inconclusivos. Quando houver imunoprodução local específica, mesmo de IgG, a sensibilidade diagnóstica será de 97% e a especificidade de 100%13,16.

A introdução da medicação antiviral deve ser feita sob mera suspeita antes mesmo da confirmação diagnóstica com vistas ao melhor prognóstico. O tratamento recomendado para a meningoencefalite herpética é o aciclovir, na dose de 10 mg/kg, cada oito horas, EV, por duas a três semanas. Alguns autores preconizam sistematicamente o uso de aciclovir por três semanas, com a finalidade de diminuir a recorrência da infecção. Esta droga é relativamente segura, mas deve ser administrada com cuidado em pacientes com insuficiência renal. No caso de tratamento empírico em virtude da suspeita clínica, estudos recentes mostram que o antiviral pode ser interrompido nos primeiros dias de tratamento se os dois exames de PCR, realizados com dias de intervalo, forem negativos 13,14,16.

Têm sido identificadas formas resistentes do VHS em pacientes transplantados ou com aids, mas não em imunocompetentes. Nestes casos, apenas o foscarnet tem mostrado alguma eficácia.

Doenças infecciosas de caráter subagudo e crônico

Dependendo da virulência do patógeno e da capacidade da resposta inflamatória do paciente, alguns quadros infecciosos podem ter tempo de incubação e histórias clínicas mais longas com duração de semanas, meses ou mesmo anos. Estes pacientes também podem apresentar febre, dor de cabeça, meningismos e alteração sensitiva (como em pacientes com meningite aguda), mas a história é mais arrastada. Os principais agentes etiológicos são micobactérias (especialmente Mycobacterium tuberculosis), espiroquetas (Treponema pallidum e Borrelia burgdorferi), parasitas (S. mansoni), vírus (HIV e HTLV-1) e fungos (por exemplo, Candida spp., Cryptococcus neoformans, Histoplasma Capsulatum e no nosso meio mais raramente Coccidioides spp.). Em virtude do longo tempo de incubação e da ausência de sinais de alerta mais precoces, a morbidade e as sequelas tendem a ser mais frequentes e graves.

Meningoencefalite tuberculosa

A meningoencefalite tuberculosa (MTB) é uma forma grave e comum da tuberculose extrapulmonar chegando a compreender de 5 a 7% das internações neurológicas. Apresenta maior frequência e gravidade em indivíduos HIV+. A reação inflamatória concentra-se nas meninges da base do crânio, nas quais se acumula um exsudato espesso e gelatinoso, ocupando as cisternas basais e podendo estender-se para a região da medula espinal. Este exsudato, ao contrário do que ocorre em outras meningites bacterianas, espalha-se ao longo dos vasos da pia-máter e invade o tecido cerebral subjacente, caracterizando a ocorrência de processo já de tipo meningoencefalítico. Ocorrem vasculites de pequenos e médios vasos, ocasionando processos isquêmicos nas áreas cerebrais supridas por esses vasos, comprometimento funcional dos nervos cranianos que atravessam a fossa posterior e hidrocefalia, por dificuldade no trânsito de LCR devido à obstrução gradual e progressiva dos forames de comunicação entre o sistema ventricular e o espaço subaracnóideo17.

Clinicamente, a MTB pode ser classificada em 3 estágios, de acordo com o British Medical Research Council (MRC):

- Estágio I: sem alterações do nível de consciência ou sem sinais focais.
- Estágio II: alterações do nível de consciência e/ou déficit neurológico focal moderado (nervo craniano, paraparesia, hemiparesia).
- Estágio III: coma e/ou alterações múltiplas de nervos cranianos ou perda de força muscular.

Em adultos, as manifestações iniciais da neurotuberculose podem ser semelhantes às das meningites agudas, com elementos das três síndromes clássicas: HIC, toxemia e irritação meníngea. Pode haver acometimento do estado de consciência e sinais de hidrocefalia aos exames de neuroimagem. Cerca de metade dos pacientes apresenta mal-estar, anorexia e sensação de cansaço. Em cerca de um quarto dos pacientes, há acometimento de nervos cranianos, principalmente o VI nervo; menos frequentemente são envolvidos o III, o IV, o VII e o VIII nervos. Raramente pode ocorrer acometimento bilateral destes nervos; outros nervos cranianos podem ser acometidos esporadicamente. Hemiparesia, papiledema e convulsões podem aparecer em cerca de 10 a 15% dos pacientes. Tubérculos na coroide podem ser visualizados ao exame de fundo de olho em cerca de 10% dos pacientes, especialmente na tuberculose miliar.

Ao contrário do que ocorre com outras infecções do SNC, a neurotuberculose apresenta perfil clínico e do LCR semelhante em pacientes com e sem aids. No entanto, há referência a algumas características particulares: nos pacientes infectados pelo HIV, a presença do agente etiológico nos gânglios chega a 50% (3% em HIV-negativos); granulomas ou abscessos são mais frequentes em usuários de drogas; os testes cutâneos costumam ser reativos em apenas um terço dos pacientes com o vírus HIV, refletindo o comprometimento da resposta imune celular¹⁷.

O diagnóstico é feito pelas manifestações clínicas, pelo exame de LCR e pelos exames de neuroimagem.

As principais alterações ao exame do LCR são:

- Aumento do número de células, geralmente entre 50 e 500 elementos por mm³.
- Perfil citomorfológico de características mistas: elementos de tipo crônico (linfócitos, monócitos, plasmócitos e macrófagos) misturados a elementos de tipo agudo (polimorfonucleares neutrófilos).
- Aumento da concentração de proteínas totais, geralmente entre 50 e 200 mg/dL.
- Diminuição do teor de glicose, abaixo da relação de dois terços da glicemia.
- Aumento da atividade da ADA no LCR. Embora não seja específica, os valores estão significativamente mais elevados em pacientes com neurotuberculose do que em pacientes com outras doenças do sistema nervoso, incluindo meningites bacterianas e virais. Tem sido observado também, com absoluta regularidade, aumento da atividade enzimática de ADA em pacientes com micoses do sistema nervoso, linfomas, hemorragias meníngeas, sarcomatose e neuroborreliose. A informação fornecida pelos teores de ADA é mais de natureza fisiopatológica: está aumentada quando há acometimento de tipo encefalítico.
- A demonstração do bacilo da tuberculose no LCR é muito difícil. Embora alguns autores refiram tal demonstração no exame direto com frequência variando de 3 até 20%, a maioria dos pesquisadores refere o achado deste bacilo como ocasional e muito raro, o que coincide com a experiência dos autores; entretanto, esta demonstração é muito mais frequente em pacientes acometidos pelo HIV ou com valores percentuais aumentados de neutrófilos. A sensibilidade do exame micobacteriológico aumenta também de modo significativo quando se utiliza o centrifugado de volumes maiores de LCR e quando se processam amostras seriadas do mesmo paciente. O bacilo da tuberculose cresce em meios de cultura próprios em até 50% dos pacientes, geralmente em período superior a 30 e inferior a 120 dias. Apesar da sensibilidade baixa das culturas, é importante o processamento sistemático, não só para firmar o diagnóstico, mas também para detectar eventuais cepas resistentes ao tratamento específico.
- A reação de PCR para detecção e amplificação de DNA de M. tuberculosis tem especificidade acima de 90%, mas a sensibilidade do método varia de 60% a 80% nas diversas séries publicadas.

As alterações de neuroimagem mais frequentes em pacientes com meningoencefalite tuberculosa são os espessamentos meníngeos, particularmente na base do crânio. Podem ser evidenciados facilmente na fase contrastada da TC de crânio ou pela RM, especialmente com o uso do gadolínio.

Também são muito frequentes as hidrocefalias, comunicantes ou não, secundárias à paquimeningite de base ou a granulomas com efeito obstrutivo sobre o fluxo de LCR.

Os achados angiográficos na meningoencefalite tuberculosa constituem a tríade clássica: hidrocefalia, estreitamento vascular na base do crânio; estreitamento ou oclusão das pequenas e médias artérias cerebrais¹⁷.

Sem tratamento, a mortalidade da MTB poderia chegar a 100%, mas com os regimes preconizados atualmente, foi reduzida para 20 a 30% e morbidade para 5 a 40% dos sobreviventes, dependendo de fatores como idade, alterações sensoriais, leucocitose, confusão mental. Glasgow baixo, secreção inapropriada de hormônio antidiurético, hidrocefalia, alterações liquóricas, infecção pelo HIV e não utilização corticosteroide associado.

O regime preconizado para o tratamento da MTB é baseado no tratamento da tuberculose pulmonar e consiste na utilização de duas drogas bactericidas, rifampicina e isoniazida, e duas bacteriostáticas, pirazinamida e etambutol, em duas fases. A primeira fase com duração de dois meses e com as quatro drogas e a segunda fase de, no mínimo, sete meses com as duas drogas bactericidas. A utilização de corticosteroide é fortemente recomendada nas primeiras semanas de tratamento. O seu papel está relacionado à diminuição do edema e da congestão das meninges, com diminuição do pressão intracraniana e, consequentemente o risco de morte, e de complicações neurológicas. Reduzem também o surgimento de vasculites. Por outro lado, corticosteroides podem diminuir a imunidade, reduzindo a inflamação das meninges, redu-

zem também a entrada da medicação no SNC, podem causar hemorragia digestiva, causam hiperglicemia, aumentam a pressão arterial, entre outros.

Com o intuito de aperfeiçoar o tratamento, alguns trabalhos recentes têm aventado a possibilidade de rearranjar o esquema terapêutico clássico, como a associação precoce de fluoroquinolona (levofloxacino 500 mg, 12/12 horas) e a utilização endovenosa de rifampicina em altas doses, 600 mg, nas primeiras duas semanas. O Quadro 3 apresenta as principais drogas utilizadas no tratamento da MTB e as suas características^{17,18}.

A MTB associada à infecção pelo HIV é fatal em mais de 60% dos casos, sobretudo naqueles com menos de 100 CD4/mcL. Nestes casos, o desafio é saber quando introduzir a terapia antirretroviral (TARV), durante a quimioterapia ou esperar até que a infecção esteja controlada. O início precoce do TARV pode aumentar os riscos de toxicidade da droga e o aparecimento de síndrome da reconstituição imune (IRIS), porém, a introdução mais tardia pode levar ao aparecimento de infecções oportunistas. As diretrizes orientam a introdução da TARV entre a segunda e a oitava semana de tratamento (www.who.int/hiv/pub/arv).

Estudos farmacogenômicos podem trazer benefícios na abordagem adjuvante futura do tratamento da meningoencefalite tuberculosa. Permitem, por exemplo, analisar o genótipo dos pacientes quanto à resposta terapêutica aos anti-inflamatórios e assim sugerir medicamentos que atuem diretamente sobre determinado marcador inflamatório.

Neuromicoses

As infecções do SNC causadas por fungos estão associadas a estados de imunossupressão celular e humoral,

Droga	Tipo de ação	Penetração pela BHE sem meningite	Penetração pela BHE com meningite	Dose diária	Observações/cuidados
Isoniazida	Bactericida contra bactérias intra e extracelulares	Fraca (20% dos níveis plasmáticos)	Boa (90% dos níveis plasmáticos)	Adultos: 300 mg VO/IM Crianças: 10 mg/kg VO/IM	Controle da função hepática; piridoxina para evitar neuropatias periféricas
Rifampicina	Bactericida contra bactérias intra e extracelulares	Não penetra	Fraca (10% dos níveis plasmáticos)	Adultos: 600 mg VO/EV Crianças: 10 mg/kg VO/EV	Controle da função hepática; interfere com os inibidores das proteases (em HIV+)
Etambutol	Bacterostático	Não penetra	Média (10 a 50% Dos níveis plasmáticos)	15 a 25 mg/kg VO	Controle de neurite óptica
Pirazinamida	Bactericida contra bactérias intracelulares	Ótima (níveis plasmáticos	Ótima (níveis plasmáticos)	20 a 5 mg/kg VO	Controle da função hepática
Estreptomicina	Bacteriostático contra bactérias extracelulares	Não penetra	Média (25% dos níveis plasmáticos)	Adultos: 1 g IM Crianças: 20 a 40 mg/kg IM	Controle de toxicidade vestibular e auditiva

portanto, a frequência vem aumentando tanto em razão da aids quanto pela maior utilização de terapias imunos-supressoras e imunomoduladoras. Resultam de disseminação hematogênica de focos pulmonares, cardíacos ou intestinais, ou então por meio de implantação direta de focos craniofaciais ou por procedimento neurocirúrgico¹⁹.

As neuromicoses podem ser disseminadas (criptococose, coccidioidomicose etc.), focais (aspergiloses, zigomicose etc.) ou multifocais (candidíase).

As infecções fúngicas do SNC podem apresentar variadas síndromes clínicas e podem ser específicas de determinados fungos: meningites, encefalites, hidrocefalia, aumento da pressão intracraniana, abscessos, granulomas, cistos, infartos, hemorragias e quadros medulares.

Os fungos causadores de infecções do SNC são encontrados em três diferentes morfologias:

- Pequenos pseudomicetos (hifas), causadores, principalmente, de leptomeningites. Em virtude do tamanho pequeno, esses fungos ganham a microcirculação cerebral e os espaços liquóricos (criptococose, blastomicose, coccidioidomicose).
- Grandes pseudomicetos, causadores de abscessos e granulomas. Por serem maiores, ocluem arteríolas cerebrais levando a isquemias focais e infartos, com posterior necrose e formação de abcesso (candidíase).
- 3. Micetos septados (aspergilose) e não septados (zigomicose) são grandes e apresentam múltiplas hifas. Esses fungos podem colonizar regiões cranianas, como seios paranasais, cavidade oral e órbitas. Invadem diretamente o SNC, podendo levar a cerebrites, abscessos e grandes infartos ou hemorragias.

Frequentemente, o diagnóstico de uma infecção micótica do sistema nervoso é difícil: (a) as manifestações clínicas são totalmente inespecíficas; (b) o quadro laboratorial da meningite fúngica é semelhante ao de outras meningites subagudas ou crônicas, especialmente da neurotuberculose na maioria das vezes, as reações imunológicas para diagnóstico específico simplesmente não existem ou são pouco sensíveis e pouco específicas (com exceção da neurocriptococose, os testes utilizados em todo o mundo são a reação de fixação do complemento e a imunodifusão radial); (c) os granulomas e abscessos registrados pelos exames de neuroimagem assemelham-se morfologicamente aos das infecções bacterianas e das formas parenquimatosas da neurotuberculose ou a neoplasias; (d) o isolamento do fungo para diagnóstico de certeza a partir de amostras de LCR ou mesmo de material de biópsia costuma ser muito difícil²⁰.

Talvez mais do que em outros grupos de doenças, é muito importante valer-se de métodos e informações auxiliares como: localização geográfica, fatores de risco, evidência de infecção em outros órgãos e reações imunológicas em sangue periférico.

As taxas de morbimortalidade das neuromicoses permanecem altas, se comparadas a outros processos infecciosos, uma vez que o quadro clínico é muitas vezes inespecífico e as técnicas diagnósticas carecem de sensibilidade e especificidade^{19,20}. O tratamento baseia-se no emprego da anfotericina B, que permanece como droga de escolha inicial das neuromicoses, em que pese a nefrotoxicidade e a penetração mediana no SNC. Nas últimas duas décadas, novas propostas terapêuticas surgiram. Inicialmente as formulações lipídicas, como o AmBisome® e o Abelcet®; as pirimidinas, como a Flucitosina, depois os triazólicos (fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol) e mais recentemente as equinocandinas Caspofungina e Anidulafungina). Essas medicações têm sido utilizadas de forma combinada, mas há ainda muitas questões a serem respondidas e melhores estudos de evidência precisam ser realizados. O Fluconazol tem sido a droga de escolha no tratamento continuado.

A infecção fúngica mais frequente é a neurocriptococose. O Cryptococcus neoformans é fungo de distribuição universal, encontrado particularmente no solo e em fezes de aves, especialmente pombos. A via de entrada mais frequente é o trato respiratório e, mais raramente, as mucosas e a pele e atinge o SNC por via hematogênica na forma de levedura, com morfologia bastante característica: membrana dupla e birrefringente, cápsula gelatinosa e inclusões também birrefringentes. É frequente o achado de brotamentos, por vezes múltiplos (Figura 3).

A neurocriptococose manifesta-se clinicamente por quadros de meningite ou meningoencefalite graves, nos quais a sintomatologia predominante está relacionada à HIC de evolução subaguda ou crônica. As manifestações de tipo infeccioso são, em geral, pouco expressivas.





Figura 3. Criptococo evidenciado ao exame micológico direto (tinta da China) (A) e apresentando brotamento (B).

O diagnóstico laboratorial é feito por exame de LCR. As alterações encontradas na neurocriptococose são semelhantes às descritas para a neurotuberculose no que se refere ao número de células, perfil citomorfológico, proteínas totais e frações, teores de glicose e atividade de ADA. A característica mais importante e particular do exame de LCR na neurocriptococose é a levedura, ao exame micológico direto, tinta da China. É possível ainda a detecção de antígeno solúvel da cápsula do Cryptococcus neoformans pela prova do látex, que apresenta altas sensibilidade e especificidade. O Cryptococcus neoformans cresce com facilidade em meio de Sabouraud, geralmente em menos de 30 dias. Culturas estéreis de três amostras consecutivas de LCR pelo período mínimo de um mês constituem critério satisfatório para suspensão do tratamento, mesmo que esporadicamente o fungo seja encontrado no exame micológico direto.

A anfotericina-B é o principal medicamento disponível até o momento para tratamento da neurocriptococose. A dose preconizada é de 0,7 mg/kg/dia. A 5-fluoricitosina, na dose de 100 mg/kg/dia, possui também ação comprovada e potencializa o efeito terapêutico da anfotericina-B. O esquema terapêutico mais utilizado consiste na associação de anfotericina-B e 5-fluorocitosina (esta apenas nas primeiras duas semanas). Em situações especiais, quando o quadro clínico for mais grave, a resposta terapêutica é insatisfatória e a HIC é expressiva, preconiza-se a utilização simultânea da anfotericina-B pelas vias intravenosa e intrarraquidiana. Efeitos colaterais, embora observados com ambas as medicações, são mais frequentemente relacionados à 5-fluorocitosina: alterações hematológicas graves obrigam, com alguma frequência, à suspensão do tratamento. O fluconazol nas doses de 400 mg/dia VO tem sido utilizado com resultados satisfatórios e toxicidade substancialmente menor. A eficácia na fase aguda é menor do que a da anfotericina-B, mas pode ser utilizado com vantagem nos esquemas de manutenção, pelo menos por oito semanas. Foi observado efeito antagônico entre a anfotericina-B e o fluconazol, devendo ser evitada a utilização simultânea das duas drogas²⁰.

Neurocisticercose

A neurocisticercose (NC) é a doença parasitária que mais comumente acomete o SNC, endêmica em países em desenvolvimento e a causa mais frequente de epilepsia não idiopática nessas regiões. A NC é causada pela forma larvária da T. solium em razão da ingestão dos ovos desse helminto. Os ovos estão presentes basicamente em alimentos, como verduras e legumes, crus, mal higienizados ou mãos contaminadas. As oncosferas são liberadas na cavidade gástrica, penetram a parede intestinal, disseminam-se e se instalam preferentemente no sistema muscular esquelético e no SNC. O homem se torna, nesse caso, o hospedeiro intermediário²¹.

Um mesmo indivíduo pode apresentar uma ou centenas de lesões, o seu tamanho pode variar de poucos milímetros a alguns centímetros, podendo haver lesões em diferentes estágios. Essa grande variabilidade está relacionada às condições imunológicas do indivíduo infestado e esses aspectos imunológicos do hospedeiro podem ser modulados pelo próprio parasita. O Quadro 4 apresenta as classificações utilizadas na NC^{21,22}.

As manifestações clínicas da NC podem ser bastante variáveis e inespecíficas. Os indivíduos podem ser desde assintomáticos até apresentar graves sintomas neurológicos. Essa variedade de formas clínicas está relacionada à topografia da lesão, o estágio evolutivo e a interação entre o agente infeccioso e o hospedeiro. Assim, cistos parenquimatosos mais comumente causam crises convulsivas e/ou HIC por efeito de massa, cistos nos ventrículos e cisternas, causam hidrocefalia com HIC, por obstrução ao fluxo liquórico e cistos no espaço liquórico medular causam compressão medular, bloqueio liquórico e/ou meningite. Existem relatos sugerindo que a intensidade dos sintomas e a atividade da doença possam ter determinantes genéticos associados ao sistema HLA ou às variações genotípicas da *T solium*²².

A NC é a causa mais comum de epilepsia em regiões onde é endêmica, como no Brasil. As crises convulsivas podem ser focais com ou sem generalização secundária ou menos frequentemente, generalizadas. Decorrem do processo inflamatório ao redor do cisto quando este sofre rupturas ou microrrupturas liberando volumes variáveis de líquido vesicular com alto poder inflamatório. Os cistos calcificados também podem causar crises convulsivas recorrentes, uma vez que o antígeno cisticercótico pode permanecer na matriz calcificada e ser exposto sempre que essa matriz sofra alguma alteração. Além disso, pacientes na fase inativa da NC podem ter se tornados epilépticos durante a fase ativa da doença e assim permanecerem depois. Alguns indivíduos com cisticercos ativos podem ser assintomáticos.

Podem ser encontrados ainda alterações da sensibilidade, distúrbios de linguagem, distúrbios extrapiramidais e sinais de comprometimento de tronco cerebral, com envolvimento de núcleos de nervos cranianos, sinais neurológicos focais. Nas formas parenquimatosas, podem ocorrer desordens neuropsicológicas que podem variar de alterações cognitivas mínimas até quadros demenciais graves.

Localização	Parenquimatosa Extraparenquimatosa Ventricular Cisternal Subaracnóidea (espinal e craniana) Medular
Estágios evolutivos	Cisto integro Cisto em degeneração (coloidal e granular) Calcificação Racemosa
Formas clínicas	Convulsiva Hipertensiva Meningitica Medular

A HIC ocorre em aproximadamente 30% dos casos estando associada ou não a crises convulsivas ou a sinais focais. A causa mais comum é a hidrocefalia quer pelos cistos nos espaços ventriculares ou cisternas quer por aracnoidites e ependimite.

O diagnóstico da neurocisticercose é feito basicamente por meio da TC de crânio e da RM em que é possível estabelecer de forma precisa o número e a localização dos cistos, bem como os estágios evolutivos (Figuras 4, 5 e 6). Os exames imunológicos tanto no soro quanto no liquor, úteis como screening, devem ser interpretados à luz dos achados clínicos e de neuroimagem. A RM é mais sensível que a TC na visualização do escólex e na graduação do processo inflamatório e no diagnóstico das formas extraparenquimatosas, enquanto a TC é mais útil na detecção de calcificações, sobretudo nas de menor tamanho. Os exames de neuroimagem são menos sensíveis para lesões que estejam localizadas na fossa posterior^{22,23}.

Com relação aos exames laboratoriais, no caso de lesões múltiplas, existem relatos de 100% de especificidade e até 98% de sensibilidade do EITB (enzyme-linked immunoelectrotransfer blot) utilizando antígeno glicoproteico de T. so-

lium, que podem ser aplicados tanto no soro quanto no LCR. Estudos comparativos entre EITB e o Elisa (enzyme-linked immunosorbent assay) mostram que o primeiro ensaio apresenta melhores resultados, porém é mais complexo e custoso do ponto de vista financeiro. A detecção de antígenos circulantes utilizando anticorpos monoclonais tem baixa sensibilidade no diagnóstico da NC, mas pode ser útil no controle terapêutico. A positividade dos testes imunológicos realizados no LCR depende da localização dos cistos. Os cistos parenquimatosos só sinalizam imunologicamente para o liquor se estes estiverem próximos às vias de circulação liquórica. Neste caso, além dos testes imunológicos positivos, podem ser encontrados outros sinais de inflamação, como pleocitose, com eosinofilorraquia, e aumento dos teores proteicos. A meningite cisticercótica ou cistos no espaço subaracnoideo pode apresentar liquor com pleocitose às custas de neutrófilos e eosinófilos e baixos teores de glicose^{22,23}.

A pesquisa de parasitas e ovos nas fezes ou coproantígenos não tem significado diagnóstico, podendo funcionar apenas como screening nas áreas endêmicas, segundo alguns autores. O Quadro 5 apresenta os critérios diagnósticos utilizados no diagnóstico da NC baseando-

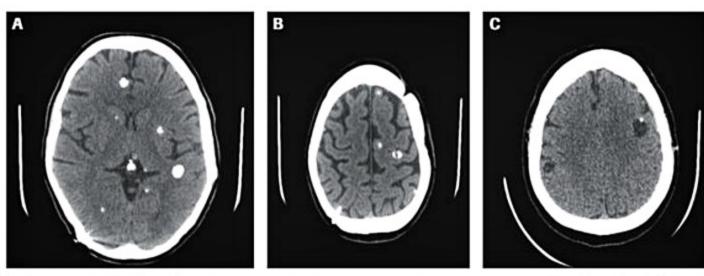


Figura 4. Tomografia computadorizada de crânio mostrando imagens calcificadas esparsas pelo parênquima cerebral (A e B) e lesões císticas com escólex (C).

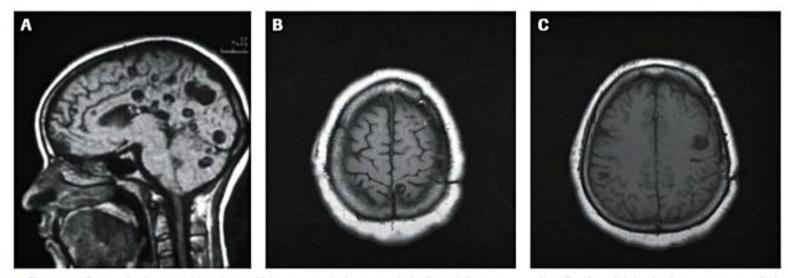
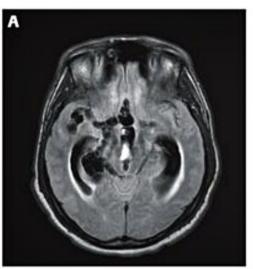


Figura 5. Ressonância magnética de encéfalo mostrando imagens de lesões císticas com escólex. Em A, múltiplas lesões em corte sagital, em B e C corte axial em T1.



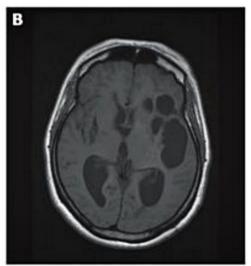




Figura 6. Ressonância magnética de encéfalo mostrando imagens de cistos racemosos na base do crânio com hidrocefalia (A), cistos racemosos no parênquima cerebral (B) e nos ventrículos laterais, III e IV ventrículos e cistemas (C).

Quadro 5. Critérios diagnósticos e graus de certeza diagnóstica em NCC

Critérios diagnósticos

Abenluto

- Demonstração histológica do parasita por biópsia
- Evidência de lesão cística com escólex por exame neurorradiológico
- Visualização direta do cisto sub-retinal por fundoscopia

Resolução espontânea de pequenas lesões císticas com halo infamatório

Majores

- Evidência de lesão altamente sugestiva de NC por exame neurorradiológico
- Detecção de anticorpos anticisticerco por immunoblot
- Resolução de lesões císticas após tratamento com cisticidas

Menores

- Evidência de lesão sugestiva de NC por exame neurorradiológico
- Manifestações clínicas sugestivas de NC
- Detecção de anticorpos anticisticerco ou antígeno cisticercótico no LCR
- Evidência de cisticercose fora do SNC

Epidemiológicos

- Indivíduo procedente de zona endêmica
- História de viagens a zonas endêmicas
- História de contato com indivíduos com teníase

Graus de certeza diagnóstica

Definitivo

- Um critério absoluto
- Dois critérios maiores e um critério menor ou um epidemiológico

Provável

- Um critério maior e dois critérios menores
- Um maior, um menor e um epidemiológico
- Três critérios menores e um critério epidemiológico

Del Brutto, 2001, modificado em 2012.

-se nos aspectos clínicos, epidemiológicos, imunológicos e radiológicos. Del Brutto considera como diagnóstico definitivo a presença de um critério absoluto ou dois maiores associados a um critério menor e um critério epidemiológico. Como diagnóstico provável, devem ser considerados um critério maior e dois menores ou então um maior, um menor e um epidemiológico, ou por fim, três menores associados a três epidemiológicos^{22,23}.

O tratamento a ser instituído na NC depende do quadro clínico. Um indivíduo que chegue a um serviço de emergência com quadro agudo de crises convulsivas e/ou com sinais de HIC deve ser abordado terapeuticamente de forma diferente de um paciente que apresente um cisto parenquimatoso assintomático. No primeiro caso, deve ser introduzida terapia com corticosteroides e anticonvulsivantes, e no segundo caso, o paciente deve ser observado e eventualmente receber tratamento com cisticida. A corticoterapia sempre precede a introdução de terapêutica específica. O tratamento neurocirúrgico está indicado em algumas situações específicas. O Quadro 6 apresenta o consenso para o esquema terapêutico da NC²²⁻²⁴.

Por causa da natureza benigna da maior parte das formas da NC, o uso de cisticidas é questionado. Alguns estudos mostram que cisticidas promovem a destruição do cisto, mas não alteram o curso natural da doença. Outros relatam melhora clínica e prognóstico mais favorável, independentemente do estágio evolutivo da lesão. As drogas antiparasitárias mais utilizadas são o praziquantel ou o albendazol. Alguns relatos apontam maior eficácia para o albendazol, apoiado pelo fato de atuar melhor sobre as formas extraparenquimatosas, além de apresentar preço inferior ao praziquantel. Os cisticidas podem, ao levar à degeneração dos cistos, desencadear uma grande reação inflamatória, tanto no parênquima encefálico, no caso dos cistos parenquimatosos, quanto nas meninges, foramens e epêndima, no caso de cistos extraparenquimatosos. Por essa razão, sua utilização deve ser bastante ponderada e a corticoterapia deve ser instituída previamente. É desnecessária a utilização de cisticidas nas formas calcificadas da NC. Os argumentos contrários à utilização de cisticidas na NCC levam em consideração o fato de: (1) desencadear ou potencializar as reações inflamatórias; (2) piorar o prognóstico de longo prazo das crises convulsivas devido às reações inflamatórias; e (3) ser desnecessário, uma vez que o parasita morre naturalmente. Com relação às doses de praziquantel, sugere-se, no caso de vários cis-

Formas		Tratamento
	Cistos viáveis	Cisticida + corticosteroide
	Cistos calcificados	Sem tratamento
Parenquimatosas	Lesões com realce à TC/RM	Anticonvulsivante + cisticida + corticosteroide
	Encefalite	Altas doses de corticosteroide + diurético osmótico ou imunos- supressor + cisticida
	Cisto intraventricular	Remoção neuroendoscópica
	Cisto subaracnoide	Cisticida + corticosteroide. DVP se necessário
F.4	Hidrocefalia sem cisto viável	DVP apenas
Extraparenquimatosas	Hidrocefalia + cisto viável	DVP + cisticida
	Ocular	Remoção cirúrgica
	Espinal	Tratamento cirúrgico

tos parenquimatosos, a dose de 50 mg/kg/dia, fracionados em três vezes por 15 dias, e 75 a 90 mg/kg, em um dia, fracionados em três vezes com intervalo de duas horas. No caso do albendazol, a dose sugerida é de 15 mg/kg por dia, por três dias a uma semana, podendo ser aumentada até 30 mg/kg por dia no caso de cistos intraventriculares.

Os corticosteroides devem ser sempre utilizados como tratamento anti-inflamatório, quer na fase aguda inicial da doença, quer nas recrudescências que por ventura possam ocorrer durante a evolução. Na fase aguda, deve ser optado pela dexametasona, que apresenta ação mais rápida e de mais fácil biodisponibilidade. A duração do tratamento com corticosteroides depende da quantidade de cistos e da intensidade da reação inflamatória, mas não deve ultrapassar de 10 a 15 dias. A dose preconizada é de até 20 mg por dia de dexametasona ou de até 90 mg por dia de prednisona²²⁻²⁴.

Neurossífilis

A neurossífilis é provocada pelo Treponema pallidum, bactéria que invade o SNC em período variável de três a 18 meses após a infecção inicial. O primeiro evento relacionado ao acometimento do SNC é o desenvolvimento de processo inflamatório meníngeo, clinicamente sintomático ou não. Quando há manifestações clínicas, o quadro é semelhante ao das meningites benignas de tipo viral. Este processo inflamatório ocorre em cerca de 25% de todos os casos de sífilis e só pode ser confirmado pelo exame de LCR. É possível que virtualmente todos os casos de neurossífilis tenham apresentado fenômenos inflamatórios das meninges por ocasião da invasão do SNC pelo Treponema pallidum.

São reconhecidos dois tipos de formas clínicas principais na neurossífilis: a forma meningovascular e as formas parenquimatosas.

A forma meningovascular manifesta-se após período variável entre seis meses e dez anos da infecção inicial, na maioria das vezes entre seis e sete anos. Ocorre processo inflamatório das meninges predominantemente de tipo crônico, acompanhado de fenômenos arteríticos.

As manifestações clínicas decorrem do acometimento de áreas cerebrais nutridas pelas artérias afetadas. Podem ocorrer quadros caprichosos por vezes decorrentes da lesão de estruturas irrigadas por uma única arteríola até lesões mais extensas decorrentes do acometimento de artérias médias ou grandes. Ocasionalmente, a forma meningovascular da neurossífilis atinge a medula espinal, manifestando-se como síndrome da artéria espinal anterior da medula.

As formas parenquimatosas da neurossífilis ocorrem tardiamente, cerca de 15 a 20 anos após a infecção inicial. As principais são: a paralisia geral progressiva, a tabes dorsalis, a atrofia óptica e a sífilis espinal. Embora na maioria das vezes estas formas neurológicas ocorram isoladamente, podem ser encontradas formas mistas, como a taboparalisia.

A paralisia geral progressiva tem como substrato anatomopatológico a destruição e a atrofia progressiva do parênquima cerebral, particularmente dos lobos frontais c temporais. A dilatação ventricular pode decorrer tanto da atrofia cerebral quanto da dificuldade de trânsito do LCR devida ao espessamento das meninges da base do crânio decorrente do processo inflamatório crônico. São frequentes, nas fases iniciais, as alterações de memória, dificuldade de raciocínio, redução da crítica, alterações de comportamento, irritabilidade e falta de interesse pela aparência pessoal. O paciente perde a crítica em relação a si mesmo e, progressivamente, passa também a desrespeitar normas morais e de comportamento social. Posteriormente, ocorre progressiva involução mental e física, com demência, disartria, abalos mioclônicos, tremor de ação, convulsões, hiperreflexia, sinal de Babinski e sinal de Argyll-Robertson.

Com relação à tabes dorsalis é a destruição seletiva das células do gânglio sensitivo posterior responsáveis pela transmissão de impulsos sensitivos cinético-posturais, da sensibilidade táctil discriminativa e da sensibilidade vibratória. O quadro clínico é caracterizado pela ataxia de tipo sensitivo, dores intensas e, mais raramente, incontinência urinária. Há perda de equilíbrio que piora significativamente ao fechar os olhos ou no escuro e o paciente apresenta marcha talonante.

O comprometimento visual também é característico na neurossífilis e o paciente apresenta neurite e atrofia ópticas.

O exame de LCR é o procedimento mais útil para o diagnóstico e controle de evolução da neurossífilis. As principais alterações são:

- Aumento do número de células, geralmente abaixo de 50 leucócitos por mm³. O perfil citomorfológico é de tipo crônico, apresentando ocasionalmente valores percentuais reduzidos de neutrófilos e eosinófilos.
- Proteínas aumentadas, geralmente entre 40 e 200 mg/dL, sobretudo na forma meningovascular, na qual o envolvimento da BHE é mais evidente.
- A neurossífilis é uma das doenças que apresentam maiores valores percentuais de globulinas-gama, muitas vezes com distribuição oligoclonal.
- Presença de anticorpos no LCR. Estes podem ser de dois tipos:
- Inespecíficos ou não treponêmicos (reaginas): a reação de VDRL (venereal disease research laboratory), que usa a técnica de floculação, com boa especificidade, mas com sensibilidade baixa (cerca de 70%), o que é problemático sobretudo na fase neurológica da doença.
- Específicos ou treponêmicos: testes mais elaborados, com alta sensibilidade e especificidade. Os mais usados são: imunofluorescência indireta ou FTAABS (fluorescent treponemal antíbody absorption), hemaglutinação passiva e teste de imobilização do treponema ou TPI (treponema pallidum imobilization). Este último é o mais sensível e específico, mas é pouco usado devido ao alto custo e às dificuldades técnicas na execução. FTA-ABS e hemaglutinação passiva associados apresentam sensibilidade acima de 95% e muito raramente podem apresentar resultados falso-positivos.

Alguns trabalhos recentes vêm mostrando o aprimoramento das técnicas de PCR para o diagnóstico liquórico da neurossífilis.

A fase de regressão da doença é lenta e começa com a diminuição do número de células. A seguir ocorre queda da concentração proteica, diminuição dos títulos de anticorpos e, finalmente, diminuição dos teores de globulinas-gama e a perda da característica oligoclonal.

A penicilina cristalina, por via intravenosa, (18 a 24 milhões de DI/dia), durante 14 a 21 dias é a droga de escolha para o tratamento de qualquer das formas clínicas da neurossífilis. Para pacientes que apresentam reações de hipersensibilidade à penicilina, é recomendado classicamente eritromicina ou tetraciclina na dose de 2 g/dia, em quatro vezes. Doxiciclina na dose diária de 400 mg, por via oral, tem sido preconizada também. Cloranfenicol nas doses de 2 a 4 g/dia, por 20 dias, também pode ser utilizado com sucesso, dada a permeabilidade da BHE a esta medicação.

A reação de Jarisch-Herxheimer é caracterizada pelo aparecimento de alterações de tipo imunoalérgico, logo após as primeiras doses de penicilina. É atribuída à destruição maciça de *Treponema pallidum* e observa-se raramente em casos de neurossífilis. Quando ocorre, costuma ser pouco intensa e é facilmente controlável com corticosteroides.

Neuroesquistossomose

Ovos ou mesmo vermes adultos do S. manoni podem chegar ao SN através da circulação venosa e pelas anastomoses existentes entre os plexos venosos pélvico e vertebral e entre as veias pélvicas e hemorroidárias. Possivelmente por esse motivo o Schistosoma mansoni acomete principalmente a região medular e, nesta, principalmente, a porção mais caudal.

A neuroesquistossomose mansônica decorre provavelmente de lesões vasculares. Podem ser provocadas por obstrução mecânica, à qual se segue reação inflamatória de tipo granulomatoso, ou por alterações circulatórias secundárias à reação de hipersensibilidade a substâncias liberadas pelo ovo do parasita.

Existem três tipos principais de acometimento anatomopatológico: a forma mielítica, a granulomatosa e a forma radicular. Na forma mielítica, há lesão destrutiva, vacuolização e atrofia medular, com pequena reação inflamatória. Na forma granulomatosa, existe um processo inflamatório intenso aos antígenos parasitários, com reação glial e fibrótica residual. Na forma radicular, ocorrem múltiplos granulomas microscópicos radiculares e reação fibrótica na cauda equina.

As principais manifestações clínicas são: dor aguda na região lombar, no hipogástrio ou na face interna das coxas; parestesias de intensidade variável e paraparesia ou paraplegia; comprometimento esfincteriano, principalmente retenção urinária. Esta tríade é sugestiva da doença e deve ser pesquisada de modo sistemático.

O diagnóstico é feito pelo exame do LCR. Ocorre pleocitose ligeira ou discreta, presença de eosinófilos, aumento das taxas de proteína e aumento do teor de globulinas-gama. Anticorpos específicos podem ser detectados por imunofluorescência indireta, por hemaglutinação passiva por Elisa. Embora tenha havido sensível progresso nos últimos anos, estes testes laboratoriais executados no LCR, embora muito específicos, ainda não exibem sensibilidade totalmente satisfatória. É aconselhável a pesquisa simultânea de anticorpos séricos devido às alterações da função BHE observadas na doença. Ovos viáveis nas fezes ou na mucosa retal e antecedentes epidemiológicos sugestivos são elementos de grande auxílio no diagnóstico.

O tratamento deve ser feito em duas fases. Imediatamente após o início do quadro clínico devem ser administrados corticosteroides, de preferência a dexametasona, em doses variando de 8 a 12 mg/dia, na fase aguda, e diminuindo progressivamente até doses de manutenção de 0,75 a 1,5 mg/dia, enquanto houver manifestações clínicas. Uma vez estabilizado o quadro clínico, deve ser feito o tratamento específico parasiticida. A droga de eleição é a oxamniquina na dose de 20 mg/kg, em dose única.

A administração de corticosteroides na fase aguda da neuroesquistossomose é urgência médica. Desta conduta depende o prognóstico da doença: na fase inicial, o processo é reversível e o paciente não costuma apresentar sequelas; em fases mais tardias, sobretudo quando o quadro já estiver totalmente instalado, o comprometimento motor de membros inferiores é grave e irreversível.

Neuroborreliose

O comprometimento do SNC pela Borrelia sp leva caracteristicamente a quadro meningítico de tipo linfomonocitário, com comprometimento de nervos cranianos e eventualmente radiculoneurite, monorradiculite e mononeuropatia multiplex.

O diagnóstico se baseia na observação de anticorpos anti-Borrelia no soro e no LCR dos indivíduos sintomáticos, podendo-se lançar mão, eventualmente, de técnicas moleculares mais sensíveis e específicas. O tratamento é feito com cefalosporina²⁵.

Complicações neurológicas da aids

Desde o início da pandemia que o HIV tem alto neurotropismo, por meio de monócitos e linfócitos que cruzam a barreira hematoencefálica. O conhecimento da neuropatogênese é fundamental para o entendimento das
manifestações neurológicas da infecção pelo HIV. O sistema nervoso pode ser globalmente envolvido e diversas
patologias podem coexistir num mesmo paciente. A infecção pelo HIV produz vasta gama de manifestações clínicas, desde uma ligeira indisposição até quadros demenciais graves. A utilização em larga escala de drogas
antirretrovirais mais eficazes diminuiu a frequência de
infecções oportunistas e facilitou o aparecimento de entidades mais tardias, como a demência associada à aids.

Ao entrar no SNC, se estabelece uma infecção crônica de macrófagos e células da micróglia com replicação viral e imunoprodução constante. Normalmente, as células da micróglia expressam pouco CD4, mas devido à ativação celular a expressão antigênica aumenta. Além do CD4, macrófagos e células da glia expressam na sua superficie CCR5. Apesar de o vírus e seus componentes serem neurotóxicos, o mecanismo primário do dano neuronal resulta do processo inflamatório iniciado pelas células infectadas pelo HIV. Tanto os macrófagos quanto as células da micróglia são alvos importantes do HIV e fontes de neurotoxinas, como citocinas, ácidos quinolínico e aracdônico e óxido nítrico. Essas substâncias, além dos efeitos tóxicos, promovem ativação celular, recrutamento de novos macrófagos e linfócitos T, o que potencializa a neurotoxicidade induzida pelo HIV.

Os astrócitos também são infectados pelo HIV e, apesar de a infecção não ser considerada produtiva e apresentar pouca expressão viral, também secreta neurotoxinas e auxilia nos mecanismos de lesão da BHE. A quebra da BHE permite maior chegada de partículas virais ao SNC. Os neurônios não são infectados, mas existe perda neuronal, diminuição de dendritos e sinapses. Um achado precoce nos pacientes com distúrbios cognitivos associados ao HIV é a quebra da BHE, a perda neurornal e a proliferação e ativação micróglia e astrocitária. A neuro-degeneração também está associada à hiperativação imune intratecal. Há deposição de placas amiloides intra- e extraneuronais, diferentemente da doença de Alzheimer que a deposição é intraneuronal. A utilização de drogas antirretrovirais com ação no SNC reverte os processos neurotóxicos pela diminuição da carga viral. Esses mecanismos particulares da ação HIV no SNC explicam o fato de haver a compartimentalização da doença. Essa compartimentalização leva indivíduos HIV+ sistemicamente compensados, a apresentarem quadros variados de comprometimento neurológico²⁶.

Na fase assintomática da doença, apenas 0,4% a 2% dos pacientes apresentam sinais de demência, enquanto nas fases mais avançadas estas taxas sobem para 15%. Os fatores de risco para demência associada à aids são: carga viral plasmática aumentada, contagem de CD4+ diminuída, anemia, uso de drogas injetáveis, sexo feminino, infecção oportunista prévia, baixo peso e idade avançada.

Nas crianças, a estimativa de ocorrência de encefalopatia associada à aids é de 30%. Nos adultos, as manifestações clínicas da demência associada à aids sugerem envolvimento precoce do SNC, predominantemente subcortical. Estas manifestações podem ser cognitivas, motoras e comportamentais (Quadro 7). Nos casos mais avançados, o paciente evolui para retardo psicomotor grave e mutismo. Daí a necessidade de se realizar sistematicamente o exame neuropsicológico, sobretudo nos pacientes com maior risco para quadros demenciais^{26,27}.

A progressão da demência é bastante variável e depende do grau de imunidade do indivíduo no início das manifestações clínicas e da instituição de tratamento antirretroviral. Devem ser evitadas drogas hipnóticas e ansiolíticas, uma vez que os pacientes com demência associada à aids são muito suscetíveis a estas drogas. Recentemente vem sendo estudadas novas drogas neuroprotetoras, como antagonistas de glutamato e citoquinas, mas ainda sem resultados favoráveis.

Neuropatias periféricas e miopatias têm sido descritas em associação à aids em diferentes estágios da doença. Nas fases iniciais, quando a contagem de CD4+ é normal, pode ocorrer a neuropatia desmielinizante inflamatória, causada pelo próprio vírus ou por mecanismo imunopatológico. À medida que a imunossupressão se acentua, pode aparecer a polineuropatia sensorial simétrica distal, a neuropatia mais comum na aids. As alterações musculares na aids podem ser menos evidenciadas devido à coexistência de patologias do SNC – cerca de 90% das biópsias musculares de pacientes com aids apresentam anormalidades inespecíficas^{26,28}.

As infecções oportunistas relacionadas à aids raramente ocorrem com taxas de CD4+ maiores que 200/ mm³ (Quadro 8). São, portanto, previsíveis e podem ocorrer associadas umas às outras. A profilaxia está sempre

Tipos de manifestações	Quadro clínico
Cognitivas	Perda da memória recente, dificuldade de concentração, apatia, inércia, perda de interesse social, perda de libido, perda de habilidade para realizar tarefas cotidianas
Motoras	Alterações da marcha, tremor postural, dificuldade para segurar um lápis, tendência a derrubar objetos. Nas fases mais avançadas, ocorrem hipertonia, hiperatividade de reflexos, ataxia sensorial e distúrbios esfincterianos
Comportamentais	Delirium, agitação, mania, apatia, desinteresse social. O início pode ser súbito

	>500	500-200	< 200	< 100
Neurossifilis			•	•
Meningoencefalite tuberculosa			•	•
Demência			•	
Neurocriptococose				•
Neurotoxoplasmose				•
LEMP				•
Linfoma primário				
Encefalite ou radiculopatia por CMV				

indicada quando as taxas de CD4+ estiverem abaixo de 200/mm³, podendo ser suspensa à medida que o estado imune do paciente apresente sinais de recuperação.

Toxoplasmose

A mais frequente das infecções oportunistas é toxoplasmose. Estima-se que 50% dos indivíduos HIV+ que apresentam títulos de anticorpos antitoxoplasma desenvolvam neurotoxoplasmose. Altos títulos desses anticorpos é, por isso, considerado importante fator de risco. Em contrapartida, o risco de neurotoxoplasmose de indivíduos HIV+, mas soronegativos para anticorpos antitoxoplasma, é quase zero. O achado clínico mais comum está relacionado ao granuloma toxoplásmico no parênquima, com crises convulsivas, HIC e alteração do nível de consciência. O diagnóstico é feito por exames neurorradiológico que podem evidenciar nódulos no tecido cerebral, muitas vezes com reação inflamatória perilesional e com edema acentuado, na região córtico-subcortical ou nos núcleos da base. A realização do exame do LCR fica sujeita à inexistência de HIC. O tratamento da neurotoxoplasmose baseia-se na associação de pirimetamina (75 a 100g/dia VO) e sulfadiazina (1,5 a 2 g/dia). Este esquema terapêutico deve ser mantido, no mínimo, por seis semanas, e prolongado até que não existam sinais de atividade, como a captação de contraste à TC. Após esta fase, as drogas devem ser mantidas em doses menores (pirimetamina 25 a 50 mg/dia/VO e sulfadiazina 1 g/dia) indefinidamente. A morbidade devido ao uso destas drogas é alta e inclui leucopenia, trombocitopenia, rash cutâneo e febre. As drogas de segunda escolha são a clindamicina associada ao ácido folínico, que têm, no entanto, menor eficácia terapêutica28.

Criptococose

Estima-se que entre 5 e 7% dos pacientes com aids possam desenvolver meningite por *Cryptococcus neoformans*. Embora a frequência tenha sofrido impacto menor com a introdução de HAART, a profilaxia com fluconazol reduz significativamente esta frequência.

Clinicamente, nos pacientes HIV+ com neurocriptococose predominam os sinais de HIC: cefaleia de forte intensidade, náuseas e vômitos, geralmente de início insidioso. Febre, sinais de irritação meníngea e fotofobia são menos frequentes em indivíduos HIV+, assim como convulsões e sinais focais. O diagnóstico da neurocriptococose é simples e rápido. O antígeno criptocócico pode ser detectado rapidamente no LCR, por aglutinação em látex com sensibilidade de 91% e especificidade de 95%. O encontro de leveduras, ao exame micológico direto do LCR (método da tinta da China), pode ocorrer em até 80% dos casos. Os exames de neuroimagem, TC e RM, não são relevantes no diagnóstico da meningite criptococócica. O aumento da pressão intracraniana associado a títulos de antígeno no teste de aglutinação em látex maior que 1:1.000 e a diminuição no número de células são os fatores de pior prognóstico. A semelhança do que é preconizado para pacientes HIV -, o tratamento deve ser feito com anfotericina-B (0,7 mg/kg/dia, EV) associada à 5-fluorocitosina (100 mg/kg/dia, VO) durante duas semanas; em seguida, fluconazol (400 mg/dia, VO) durante oito semanas é o tratamento de ataque mais utilizado.

Um grande desafio no tratamento da meningite criptococócica é HIC. Além das complicações inerentes ao estado hipertensivo como a herniação das amígdalas cerebelares, a HIC diminui a entrada do antifúngico no SNC por causa do mecanismo centrífugo. O controle da HIC pode ser feito através de punções lombares de repetição. A utilização de corticosteroides ou acetazolamida é controversa e pouco efetiva. A conduta cirúrgica (instalação de sistema de derivação do trânsito do LCR) está reservada aos casos mais graves. O tratamento de manutenção, de duração indefinida, é feito com fluconazol e só deve ser iniciado após a esterilização do LCR, que ocorre aproximadamente após dez semanas do início do tratamento²⁹.

Infecção pelo citomegalovírus

Assim como ocorre com o T. gondii, CMV pode reativar-se na vigência de imunossupressão. A ocorrência de infecção pelo CMV é mais frequente quando as taxas de CD4+ são menores que 100. Clinicamente, podem ser distinguidas duas formas principais: a forma radiculomedular e a encefalítica. Os pacientes gravemente imunossuprimidos apresentam uma forma fulminante de radiculomielite ascendente, que leva à morte em poucos dias ou semanas, por estar associada à disfunção medular maciça e insuficiência respiratória incontrolável. Nestes pacientes, o exame de LCR revela proeminente de polimorfonucleares neutrófilos, aumento do teor de proteínas e, eventualmente, diminuição dos níveis de glicose. Outras vezes, o acometimento é predominantemente radicular, mas benigno, com evolução mais protraída; nesta forma, o exame de LCR apresenta as características virais clássicas. Na forma encefalítica, o paciente apresenta acometimento difuso caracterizado por confusão mental, desorientação, apatia, lentificação de funções psicomotoras e paralisia ou paresia de nervos cranianos.

O paciente pode apresentar ainda a forma ventrículo-encefalítica, que se inicia por alterações cognitivas e apatia, progredindo em poucos dias ou semanas para mutismo e acometimento de tronco cerebral, incluindo paresias de nervos cranianos, nistagmo e ataxia. A forma encefalítica costuma estar associada a outras manifestações extraneurológicas do CMV, particularmente a retinite. O exame de LCR mostra infiltrado linfomononuclear e aumento de proteínas. Os exames imunológicos devem ser interpretados com cuidado porque a maioria dos adultos é soropositiva para CMV. Além disso, até 90% ou mais de homens homossexuais apresentam resultados positivos no soro, para IgM e IgG. Havendo alterações da BHE, esses anticorpos podem passar passivamente para o LCR. O PCR para DNA do CMV no LCR é teste sensível e específico; entretanto, pode ser positivo tanto em pacientes com formas quase assintomáticas da doença quanto naqueles com formas graves, de modo que a utilidade clínica fica bastante restrita. Por outro lado, um teste negativo de PCR para CMV no LCR virtualmente exclui o diagnóstico. A carga viral também pode ser determinada no LCR por PCR semiquantitativo. O tratamento deve ser feito com ganciclovir, preferencialmente por via endovenosa. Como os resultados costumam ser pouco satisfatórios, tem sido preconizado o uso associado de foscarnet29.

Linfoma primário do SNC

O linfoma primário do SNC ocorre em até 4% dos pacientes infectados pelo HIV e está quase sempre associado à infecção pelo VEB. Das infecções neurológicas oportunistas, foi a que teve menor impacto com o surgimento da HAART; a ocorrência deve ser sempre considerada quando as taxas de CD4+ estiverem abaixo de 50/mm. O quadro clínico caracteriza-se por confusão mental, alteração de memória, crises convulsivas e sinais focais. O diagnóstico de certeza é anatomopatológico, mas a detecção de partículas do VEB no LCR por PCR está fortemente associada ao linfoma primário do SNC na aids. Os exames de imagem mostram lesão captante de contraste frequentemente periventricular ou frontal, que pode cruzar a linha média. O encontro de lesão única à RM sugere o diagnóstico de linfoma primário, enquanto lesões múltiplas são mais sugestivas de neurotoxoplasmose. O SPECT pode ser útil no diagnóstico diferencial, pois nos casos de linfoma primário existe aumento da captação de tálio, enquanto nas demais infecções oportunistas isso não ocorre. A radioterapia associada a corticosteroides é o tratamento de escolha. Quimioterapia intratecal também pode ser utilizada, com resultados variáveis29.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) é uma doença desmielinizante, subaguda e progressiva causada pelo JC-vírus e que pode ocorrer em aproximadamente 4% dos indivíduos HIV+. O JC-vírus reativa-se quando ocorre a imunossupressão, causando desmielinização. Os sintomas neurológicos têm início insidioso e caracterizados por cefaleia, distúrbios cognitivos e da marcha, déficit de linguagem e da força muscular, alterações de coordenação e alterações visuais. Os achados de neuroimagem incluem lesões confluentes e extensas na região córtico-subcortical com pouco ou nenhum efeito de massa e que captam pouco contraste. O exame de LCR, geralmente normal ou pouco alterado, pode revelar aumento ocasional de globulinas-gama à eletroforese das proteínas. O encontro do JC-vírus no LCR por técnica de PCR é específico para LEMP, mas o resultado negativo não afasta a patologia. A positividade do PCR para JC-vírus no LCR só deve ser considerada como indicativo de LEMP quando o paciente apresentar manifestações clínicas compatíveis, uma vez que o vírus pode estar presente sem que desencadeie a doença. Não existe tratamento específico para a LEMP, que se baseia na recuperação da capacidade imune29.

Considerações finais

As doenças infecciosas do SNC apresentam amplo e pleomórfico conjunto de sinais e sintomas, relacionados basicamente à virulência do patógeno, à imunidade do indivíduo e ao local comprometido. O tratamento, muitas vezes empírico, deve ser precoce para assim minimizar as altas taxas de morbimortalidade.

Em virtude das particularidades do SNC, os métodos diagnósticos com maior especificidade carecem de grande especialidade. Porém, os avanços e aprimoramentos das técnicas moleculares, proteômica, metabolômica, e das técnicas radiológicas permitão, num futuro não muito distante, diagnóstico precoce e preciso destas doenças.

Referências bibliográficas

- Pruitt AA. Neurologic Infectious Disease Emergencies. Neurol Clin 2012;30:129-59.
- Adriani KS, Brouwer MC, van de Beek D. Risk factors for community-acquired bacterial meningitis in adults. Neth J Med. 2015;73(2):53-60.
- Grindborg O, Naucler P, Sjölin J, Glimåke M. Adult bacterial meningitis A quality registry study: Earlier treatment and favourable outcome if initial management by infectious diseases physicians. Clin Microbiol Infect. 2015;21(6):560-6.
- Nigrovic LE, Malley R, Kuppermann N. Meta-analysis of bacterial meningitis score validation studies. Arch Dis Child. 2012;97:799-805.
- Gaieski D, Nathan BR, Weingart SD, Smith WS. Emergency Neurologic Life Support: Meningitis and Encephalitis. Neurocrit Care. 2012;17(Suppl 1):S66-72.
- Kasanmoentalib ES, Brower MC, van de Beek D. Update on bacterial meningitis: epidemiology, trials and a genetic association studies. Curr Opin Neurol. 2013;26:282-8.
- Sakushima K, Hayashino Y, Kawaguchi T, Jeffrey L, Jackson JL, Fukuhara S. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: A meta-analysis. J Infect. 2012;62:255-62.
- Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, Gilhus NE, Giovannoni G, Rauer S, Sellebjerg F. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. Eur J Neurol. 2006;13:913-22.
- Tamune H, Takeya H, Suzuki W, Tagashira Y, Kuki T, Honda H, Nakamura M. Cerebrospinal fluid/blood glucose ratio as an indicator for bacterial meningitis. Am J Emerg Med. 2014;32:263-6.
- Shaker OG, Abdelhami N. Detection of enteroviruses in pediatric patients with aseptic meningitis. Clin Neurol Neurosurg, 2015;129:67-71.
- Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database of Systematic Rev. 2013;6: CD004405.
- van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR. Advances in treatment of bacterial meningitis. Lancet. 2012;380:1693-702.

- Smith WS, Weingart S. Emergency Neurological Life Support (ENLS): What to Do in the First Hour of a Neurological Emergy. Neuroccrit care. 2012;17(Suppl 1):S1-3.
- Solomon T, Michael BD, Smith PE, Sanderson F, Davies NW, Hart IJ, et al.; National Encephalitis Guidelines Development and Stakeholder Groups. Management of suspected viral encephalitis in adults e Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. J Infect. 2012; 64:347-73.
- Becerra JCL, Sieber R, Martinetti G, Costa ST, Meylan P, Bernasconi E. Infection
 of the central nervous system caused by varicella zoster virus reactivation: a retrospective case series study. Intern J Infect Dis. 2013;17:529-34.
- Studahl M, Lindquist L, Eriksson BM, Günther G, Bengner M, Franzen-Röhl E, et al. Acute viral infections of the central nervous system in immunocompetent adults: diagnosis and management. Drugs. 2013;73:131-58.
- Thwaites GE. Advances in the diagnosis and treatment of tuberculous meningitis. Curr Opin Neurol. 2013;26:295-300.
- Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasilia, 2011.
- Khandelwal N, Gupta V, Singh P. Central nervous system fungal infections in tropics. Neuroimag Clin N Am. 2011;21:859-66.
- Sethi PK, Khanna L, Batra A, Anand I, Sethi NK, Torgovnick J, Arsura E. Central nervous system fungal infections: Observations from a large tertiary hospital in northern India. Clin Neurol Neurosurg. 2012;114:1232-7.
- Carpio A, Fleury A, Hauser WA. Neurocysticercosis: Five new things. Neurol Clin Pract. 2013;3(7):118-25.
- Del Brutto OH. Neurocysticercosis: a review. ScientificWorldJournal. 2012;2012:159821.
- Del Brutto OH. Neurocysticercosis: new thoughts on controversial issues. Curr Opin Neurol. 2013;26:289-94.
- Garcia HH, Evans CA, Nash TE, Takayanagui OM, White AC Jr, Botero D, et al. Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. Clin Microbiol Rev. 2002;15:747-56.
- Halperin JJ. Nervous system lyme disease infect. Dis Clin North Am. 2015;29:241-53.
- Valcour V, Sithinamsuwan P. Pathogenesis of HIV in the central nervous system. Curr HIV/AIDS Rep. 2011;8:54-61.
- Nightingale S, Winston A, Letendre S, Michael BD, McArthur JC, Khoo S, Solomon T. Controversies in HIV-associated neurocognitive disorders. Lancet Neurol. 2014;13:1139-51.
- Schouten J, Cinque P, Gisslenf M, Reissb P, Portegies P. HIV-1 infection and cognitive impairment in the cART era: a review. AIDS. 2011;25:561-75.
- Wright EJ. NeuroOls: developed and developing countries. Curr Opin HIV AIDS. 2014;9:539-44.

Hipertensão Intracraniana

Roger Schmidt Brock
Paulo Sergio Sarkis de Cerqueira Dias
José Luzio (in memoriam)

SUMÁRIO

Definição, 456

Anatomia e fisiopatologia, 456

Circulação sanguínea encefálica, 457 Relação volume-pressão, 457

Quadro clinico, 457

Diagnóstico e tratamento da hipertensão intracraniana, 459

Referências bibliográficas, 460

Definição

O encéfalo do adulto é envolto por uma caixa rígida e inelástica determinada pelos ossos do crânio. O interior deste compartimento está preenchido por líquido cefalorraquidiano (LCR), sangue localizado nos compartimentos arterial e venoso e pelo próprio tecido nervoso. A acomodação de tecidos não compressíveis dentro de um compartimento rígido gera pressão, neste caso denominada de pressão intracraniana (PIC).

O aumento da pressão no interior do crânio resulta das várias afecções que podem acometer o encéfalo, tais como: traumáticas, tumorais, vasculares, parasitárias, inflamatórias e tóxicas, acarretando, frequentemente, consequências irreparáveis ou mesmo a morte. O diagnóstico e o tratamento da hipertensão intracraniana (HIC) devem ser precoces e adequados, e para a sua melhor compreensão torna-se necessário destacar alguns aspectos da anatomia e da fisiopatologia do segmento cranioencefálico.

Anatomia e fisiopatologia

O crânio do adulto pode ser considerado como uma esfera oca de paredes rígidas, inelásticas, contendo uma cavidade que se comunica com o canal raquiano por uma abertura ampla, o buraco occipital ou forame magno. O interior do crânio é dividido em compartimentos pela foice e tentório ou tenda do cerebelo. Nesta última, o forame de Pacchioni (ou fenda tentorial) permite a comunicação entre as cavidades ou fossas supra e infratentorial.

A PIC depende diretamente da constância do volume intracraniano, composto pelo liquor, sangue, meninges e tecido cerebral, considerados incompressíveis. Dessa maneira, qualquer aumento no volume de cada um dos três componentes deve ocorrer às custas de diminuição dos outros dois, a fim de manter a PIC constante.

O tecido encefálico ocupa em média 87% do volume intracraniano, sendo 9% preenchido por LCR das cisternas, dos ventrículos e do espaço subaracnóideo e 4% por sangue. O volume médio de LCR em adultos é de aproximadamente 160 mL, sendo produzido predominantemente pelo plexo coroide localizado no interior dos ventrículos à velocidade aproximada de 1 mL a cada 2 a 3 minutos (20 a 30 mL/hora). O grande ritmo de produção liquórica exige que o mesmo circule dos ventrículos (ventrículo lateral - forame de Monroe - terceiro ventrículo - aqueduto cerebral - quarto ventrículo) para o espaço subaracnóideo pelos forames de Luschka e Magendie, onde é absorvido pelas granulações de Pacchioni, localizadas próximas aos seios durais. Um aumento da produção, obstrução do fluxo ou déficit de absorção do LCR acarretam aumento de volume no espaço intracraniano e consequente aumento da PIC.

O LCR está em contato íntimo com o parênquima nervoso e com a circulação sanguínea e obedece às leis de Pascal. Segundo estas, a pressão do LCR deve ser a mesma quando medida nas cavidades ventriculares, na cisterna magna ou no fundo-de-saco lombar. O aumento da pressão do LCR do espaço subaracnóideo espinal, constatado na mudança da posição horizontal para ortostática, é explicado pelo fato de o crânio ser um recipiente imperfeitamente fechado, permitindo que parte da pressão atmosférica atue no espaço intracraniano através dos vasos sanguíneos.

A PIC, em condições normais, varia de 50 a 200 mm de água ou até 15 mm de mercúrio, sendo toleráveis até 20 mm de mercúrio, e é anormal somente acima desse valor. A monitoração da pressão intracraniana demonstra uma linha basal superposta por variações rítmicas secundárias às atividades cardíaca e respiratória, alterações de amplitude e periodicidade desses componentes podem ser um dos sinais precoces de falência do sistema de au-

torregulação cerebral e de início do aumento da PIC. Na ausência de qualquer patologia, a linha de base da PIC, assim como seus componentes pulsáteis, permanece inalterada a despeito de vários distúrbios transitórios.

Esses mecanismos mantêm constante a PIC uma vez que não ocorre acúmulo de LCR ou aumento do volume intracraniano. Entretanto, diversas patologias como hematomas, tumores, hidrocefalia, edema ou inchaço cerebral acarretam alteração do volume intracraniano e consequente aumento da PIC.

Circulação sanguínea encefálica

O metabolismo encefálico depende, fundamentalmente, de oxigênio e glicose. Utilizando métodos para medir o fluxo sanguíneo encefálico (FSE) nota-se que o encéfalo, representando 2% do peso corporal, consome aproximadamente 20 a 22% do oxigênio do organismo, necessitando um fluxo sanguíneo que corresponda a 15% do rendimento cardíaco. Portanto, o encéfalo necessita de fluxo sanguíneo elevado e constante.

O FSE é igual à diferença entre a pressão de perfusão encefálica (PPE) e a resistência vascular encefálica (RVE). A PPE pode ser definida como a diferença entre a pressão arterial (PA) no nível das artérias carótidas internas e vertebrais ao atravessarem a dura-máter, e a pressão no nível das jugulares. Na prática, para simplificar, considera-se a PPE igual à PA sistêmica. A RVE pode ser considerada como diretamente proporcional à extensão do leito vascular e inversamente proporcional à quarta potência do raio dos vasos. Como, na prática, a extensão do leito vascular é invariável, as alterações no diâmetro do vaso desempenham importante papel na RVE. Estudos feitos no homem têm mostrado que o FSE se mantém constante, apesar de grandes variações na PA média (entre 50 e 170 mm de mercúrio). Aceita-se geralmente que, quando há redução da PPE abaixo de 50 mm de mercúrio, ocorre queda no FSE. Isto sugere que deve existir um mecanismo de autorregulação do FSE. A autorregulação pode ser definida como o mecanismo pelo qual o FSE se mantém constante, apesar de variações na PPE. A autorregulação age pelo diâmetro dos vasos, que é controlado por mecanismos miogênicos e controle químico. O aumento da pressão intravascular causa vasoconstrição e a queda provoca vasodilatação. Dessa maneira, o aumento da pressão intravascular leva à vasoconstrição, assim como à queda do metabolismo com baixa concentração de PaCO₂. Aumentos da PaCO₂ ou quedas na PAM promovem vasodilatação dos vasos intracranianos. A perda destes mecanismos de autorregulação faz com que o fluxo sanguíneo cerebral passe a variar de forma linear de acordo com o aumento da PA.

Relação volume-pressão

A relação entre o volume intracraniano e a PIC não é, entretanto, linear. Descrita por Ryder et al., a curva de relação volume-pressão é hiperbólica. Durante a primeira porção plana da curva, aumentos do volume acometem minimamente a PIC devido aos mecanismos compensatórios do LCR e sistema circulatório, denominados período de compensação espacial. A medida que o volume aumenta, a alteração da pressão se torna progressivamente maior devido à perda da complacência (período de descompensação espacial). Quando o novo volume acrescentado é maior do que o do líquido deslocado, há o aumento da PIC. Admite-se que o novo volume possa ocupar 8 a 10% do espaço intracraniano, sem que haja aumento da PIC. A partir daí, entretanto, uma diferença de apenas 1% entre o novo volume acrescentado e o do líquido deslocado já é suficiente para alterar a PIC. Neste momento, pequenos volumes geram grande aumento da PIC. Acima de 50 mmHg a PIC aproxima-se da PAM, e a curva apresenta padrão plano novamente, de forma a curva apresentar forma sigmoide.

Quando certo volume é acrescido ao conteúdo normal da cavidade intracraniana há, de início, a diminuição do espaço subaracnóideo periencefálico e, em seguida, a redução das cavidades ventriculares por diminuição do LCR. Ulteriormente diminui o volume sanguíneo e, finalmente, há redução do volume do parênquima nervoso por compressão e atrofia. Nas crianças que ainda apresentam fontanelas abertas e suturas não soldadas, a elasticidade do crânio permite que o aumento do conteúdo seja compensado pelo aumento de diâmetro. O tempo constitui elemento importante nesse mecanismo de compensação. O aumento lento do conteúdo intracraniano permite o deslocamento gradual, progressivo, de grande quantidade de líquido do interior. Entretanto, o aumento rápido do conteúdo intracraniano impede a adequada utilização desses mecanismos compensatórios, acarretando o desequilíbrio precoce da relação volume/ pressão intracraniana, podendo, nessas circunstâncias, ocorrer aumento da PIC com volumes bem menores, se comparados aos acréscimos lentos.

A falência dos mecanismos compensatórios acaba por provocar o aumento da pressão intracraniana com graves consequências patológicas. A pressão de perfusão cerebral (PPC) depende da diferença pressórica entre a PAM e a PIC. À medida que a pressão intracraniana aumenta, a PPC diminui, e uma vez esgotados os limites de autorregulação o fluxo sanguíneo cerebral começa a diminuir, ocasionando baixa oferta de oxigênio e nutrientes ao parênquima encefálico. A isquemia tecidual acaba por gerar edema citotóxico, o qual contribui para o aumento da PIC, gerando um círculo vicioso e mortal se a terapêutica adequada não for tomada.

Quadro clínico

Os principais sinais e sintomas decorrentes da HIC são cefaleia, vômitos e papiledema. Vômitos ditos em jato, sem náusea concomitante, são especialmente sugestivos de aumento da pressão intracraniana. Paralisia de nervos cranianos pode ocorrer de forma variada, em especial paresia do VI nervo uni ou bilateral devido à pressão direta sobre seus núcleos localizados no tronco cerebral.

A cefaleia, isoladamente, é o primeiro sintoma de HIC em 20% dos pacientes com tumores intracranianos e surge em 70% dos mesmos durante a evolução da doença. A dor pode ser generalizada ou localizada e, nesta última circunstância, em apenas 30% o local da dor coincide com a situação do processo responsável pela HIC. E de caráter progressivo e mais intensa durante à noite, o que é explicado pela vasodilatação secundária à retenção de CO₂ no parênquima nervoso durante o sono. Doenças que levam a grande aumento da PIC, sem desviar estruturas, como pseudotumor cerebral, podem não ser acompanhadas por cefaleia. Esta manifestação clínica da HIC decorre não do aumento da PIC, mas sim da dilatação e da tração das grandes artérias e veias, compressão e distensão de nervos cranianos (trigêmeo, vago e glossofaríngeo) e dura-máter por eles inervadas.

Os vômitos constituem a queixa inicial em 10% dos pacientes com HIC e ocorrem em 70% dos mesmos durante o curso da doença, surgindo com maior frequência pela manhã, ao despertar. O vômito decorrente do aumento da PIC devido ao acúmulo de CO₂ durante o sono alivia a cefaleia pela diminuição do edema cerebral que se segue à hiperventilação provocada pelo ato de vomitar. Os vômitos podem ou não ser precedidos por náuseas; nesta última possibilidade são denominado vômito em jato ou vômito cerebral; ele é explosivo e ocorre em apenas 20% dos pacientes com HIC que apresentam vômitos. Em crianças, os vômitos, principalmente os matinais, podem preceder em muito o aparecimento de outros sintomas e sinais de HIC, sendo confundidos frequentemente como secundários a perturbações do aparelho digestivo. Os vômitos decorrem do aumento da PIC ou do deslocamento e da torção do tronco encefálico.

O edema das papilas ópticas, embora bastante objetivo e específico, tem a sensibilidade prejudicada devido ao fato de ser examinador-dependente e não sendo observado nas HIC agudas antes das primeiras 24 horas. Dessa forma, o diagnóstico de HIC em pacientes com clínica sugestiva e sem papiledema não pode ser descartado. Edema das papilas é resultante da compressão da veia central da retina pelo LCR contido no espaço subaracnóideo que envolve os nervos ópticos. A ausência do pulso venoso, o primeiro indício, já indica o aumento da PIC; entretanto, como a ausência do pulso venoso pode ser constatada em condições normais, a presença afasta a possibilidade de HIC, mas a ausência tem menor valor diagnóstico. Não há uma relação direta entre o edema de papila e a acuidade visual, mas, sem dúvida, quando há papiledema e a HIC não é convenientemente diagnosticada e tratada, ele caminha para a atrofia secundária de papila e cegueira. As queixas de cegueira transitória em pacientes com edema de papila sugerem cegueira iminente. Um processo expansivo pode comprimir diretamente o nervo ou o quiasma óptico, levando à atrofia primária da papila e cegueira, sem que haja edema de papila ou

As alterações da personalidade como primeira manifestação de HIC são mais frequentes do que o comumente referido e geralmente são valorizadas ou reconhecidas somente após o aparecimento dos outros sinais e sintomas. Constituem 20% das manifestações iniciais da HIC e se caracterizam por fatigabilidade, apatia, irritabilidade, desatenção, indiferença, diminuição da espontaneidade e instabilidade emocional, sendo mais frequentes nas neoplasias cerebrais. Com a evolução da HIC surgem períodos de sonolência, rebaixamento progressivo do nível de consciência e coma.

Nas crianças com suturas ainda não soldadas, o aumento da PIC pode ser compensado, temporariamente, pela disjunção progressiva das suturas. Além do aumento do perímetro craniano, constata-se congestão das veias do couro cabeludo. Um sinal característico da HIC em crianças é o "som de pote rachado" obtido à percussão do crânio.

Em pacientes com HIC submetidos a registro contínuo da PIC, são apontadas elevações da PA concomitantemente ao aparecimento de ondas em platô. A elevação da PA aumenta o FSE e secundariamente o volume sanguíneo encefálico, agravando a HIC. Simultaneamente ao aparecimento das ondas em platô ocorrem também alterações do pulso e do ritmo respiratório. Harvey Cushing, famoso neurocirurgião americano, demonstrou experimentalmente que a PA se eleva quando a PIC atinge níveis próximos ou superiores aos da PA. Ele afirmou que o propósito da elevação da PA é o de restaurar o FSE aos centros vitais bulbares. Observou também irregularidades no ritmo respiratório e bradicardia. Esses sinais, elevação da PA, bradicardia e arritmia respiratória, constituem a tríade de Cushing. A resposta de Cushing é secundária à isquemia global do SNC ou de pressão sobre o tronco encefálico.

O envolvimento dos nervos cranianos é frequente na HIC e nem sempre tem valor de localização. O nervo abducente é o mais frequentemente lesado (75%), enquanto o nervo oculomotor (20%) e o troclear (5%) são menos afetados.

Um segundo mecanismo de lesão secundária à HIC se deve à geração de gradientes de pressão entre duas regiões do encéfalo. Estes gradientes pressóricos podem causar o deslocamento regional do parênquima encefálico para regiões não anatômicas, fato denominado herniação cerebral. As herniações mais comuns são: transtentorial uncal ou central, subfalcina, transforaminal e transtentorial ascendente ou herniações cerebelares.

A síndrome central é caracterizada por acometimento progressivo de estruturas em um sentido craniocaudal. Sintomas diencefálicos são registrados inicialmente,
levando a alterações do comportamento e perda de consciência, acompanhada por disfunção respiratória denominada Cheyne-Stokes. As pupilas tornam-se mióticas e
hiporresponsivas à luz. Com envolvimento progressivo
do mesencéfalo, as pupilas tornam-se médias e fixas, sem
reflexo fotomotor, a respiração torna-se taquipneica e podem ocorrer posturas patológicas bilaterais de descerebração. O acometimento da ponte leva a extremidades
flácidas com reflexo cutâneo plantar em extensão bilate-

ralmente. Segue-se o acometimento medular com respiração lenta e irregular (apneica), precedendo a morte encefálica.

A síndrome uncal por outro lado cursa inicialmente com dilatação pupilar ipsilateral, a qual se torna hiporresponsiva à luz, seguida por dilatação completa e oftalmoplegia (acometimento do III nervo craniano). A compressão do mesencéfalo leva à alteração do nível de consciência, seguida por paresia e postura de descerebração contralateral. A evolução do quadro passa a acometer o mesencéfalo contralateral com evolução final semelhante à herniação central.

A hérnia supracalosa (subfalcina) é o resultado da herniação do giro cíngulo sob a borda livre da foice cerebral e surge nos processos expansivos frontais e parietais. Essa hérnia desloca as artérias pericalosas além da linha mediana e comprime o teto do terceiro ventrículo, determinando discreta faixa de necrose do giro cíngulo. Déficits motores e sensitivos contralaterais, principalmente em membros inferiores, podem ocorrer na vigência de herniações subfalcinas por compressão direta sobre o parênquima cerebral ou devido à compressão da artéria cerebral anterior.

As hérnias cerebelares podem se dirigir para cima, insinuando-se no buraco de Pacchioni ou, mais frequentemente, para baixo através do forame magno. A hérnia cerebelar superior ocorre quando há aumento da PIC no compartimento infratentorial e pressão relativamente menor na fossa supratentorial. A hérnia cerebelar superior comprime o mesencéfalo diminuindo a luz do aqueduto de Sylvius, o que leva à retenção de LCR acima desse nível. A hérnia cerebelar inferior, tonsilar ou amigdaliana, resulta da insinuação das tonsilas cerebelares no buraco occipital comprimindo o bulbo. Ela é mais grave do que as hérnias transtentoriais e cerebelares superiores, acompanha-se de obstrução do trânsito do LCR no nível do quarto ventrículo e seu quadro clínico caracteriza-se por parada cardiorrespiratória súbita.

Diagnóstico e tratamento da hipertensão intracraniana

O diagnóstico de HIC se faz inicialmente diante da suspeita clínica, podendo então ser monitorada pela introdução de um cateter com um transdutor de pressão nos sistema ventricular, subdural ou intraparenquimatoso, sendo o primeiro o mais fidedigno por transmitir de forma mais homogênea a pressão em toda a cavidade intracraniana, além de permitir drenagem extra de LCR como forma de tratamento para a HIC.

Considerando as complicações destas técnicas invasivas, hemorragias, infecções e aferições inadequadas da PIC, devem ser considerados trabalhos mais recentes que focam a medida do diâmetro entre as bainhas dos nervos ópticos, por ultrassonografia transorbitária. O valor deste parâmetro igual ou maior que 5 mm favorece, de modo não invasivo, à beira do leito, a iminência ou o estado pleno de HIC. A melhor terapêutica para a diminuição da PIC é a remoção de sua causa. Quando se identifica uma lesão definida (hematomas, tumores etc.), o tratamento mais adequado consiste na remoção da anomalia, sendo nestes casos todas as demais formas de tratamento consideradas adjuvantes. Entretanto, a identificação da causa da elevação da PIC nem sempre é possível, sendo muitas vezes multifatorial. Nessas circunstâncias, a utilização de metodologias clínicas e cirúrgicas para diminuição da PIC se faz necessária a fim de manter-se a PPC adequada.

A colocação de um monitor de PIC a fim de se quantificar a gravidade da doença, assim como permitir inferir a PPC, se faz necessária. Manobras físicas como elevação do decúbito e manutenção do pescoço e posição neutra corroboram para a diminuição da PIC por facilitarem o retorno venoso cerebral, diminuindo a congestão e a quantidade de volume venoso intracraniano.

A redução temporária da HIC pode ser obtida pela remoção do LCR pela punção lombar. Como a punção para retirada do LCR pode precipitar a ocorrência de hérnias encefálicas, está contraindicada nas HIC secundárias a processos expansivos unilaterais. Este procedimento pode ser indicado nas hemorragias subaracnóideas, nas meningites e nas hidrocefalias comunicantes. Entretanto, essa conduta é possível somente em pequeno número de casos e o tratamento preferido nas hidrocefalias é a derivação intra ou extracraniana do LCR. Nas derivações intracranianas, o fluxo do LCR é desviado dos ventrículos para o espaço subaracnóideo. As derivações extracranianas são realizadas utilizando-se sistemas de derivação com válvula unidirecional interposta, desviando-se o fluxo do LCR das cavidades ventriculares para o átrio ou para a cavidade peritoneal. As derivações extracranianas apresentam complicações frequentes relacionadas à obstrução do sistema e infecções. A derivação do LCR para o exterior também pode ser realizada.

Sedação com barbitúricos, controle de temperatura e utilização eventual de substâncias curarizantes são úteis como medidas gerais no controle da PIC, diminuindo a taxa de metabolismo cerebral e consequentemente o fluxo sanguíneo encefálico, assim como reduzindo a liberação de substâncias vasodilatadoras como CO₂ e radicais livres que contribuam para a vasodilatação e o aumento do inchaço cerebral.

Apesar de resultados controversos, o coma induzido tem sido empregado em pacientes com HIC, geralmente de origem traumática ou vascular, e devidamente monitorados em unidades de terapia intensiva, devido à possibilidade de alterações hemodinâmicas adversas. Entre os barbitúricos, o tiopental é o mais utilizado, geralmente na dose inicial de 3 a 10 mg/kg de peso e de 0,5 a 3 mg/kg/hora como manutenção.

O volume de sangue do encéfalo pode aumentar por acúmulo de CO₂ no parênquima nervoso ou por vasodilatação cerebral secundária ao comprometimento do mecanismo de autorregulação do FSE. O tratamento de escolha é a hiperventilação, que reduz a pCO₂ diminuindo o FSE e o volume do sangue encefálico. A hiperventilação deixa de ser eficaz quando existe paralisia vasomotora, isto é, quando já não existe autorregulação vascular.

Muitas afecções do encéfalo ocasionam aumento do conteúdo hídrico, que, por sua vez, aumenta a PIC. A redução do edema encefálico por meio de soluções hipertônicas ou corticosteroides é um recurso valioso e indispensável, principalmente nos processos expansivos intracranianos.

As soluções hipertônicas aumentam a pressão osmótica intravascular, retirando água do parênquima nervoso para a corrente sanguínea em consequência do gradiente osmótico criado. Uma solução hipertônica ideal deve permanecer por tempo prolongado no leito vascular, não atravessar a barreira hematoencefálica e não ser tóxica. Entretanto, como a barreira hematoencefálica está comprometida, pelo menos parcialmente, no nível da lesão responsável pela HIC, o agente da solução hipertônica tende a penetrar no parênquima nervoso, onde permanece por mais tempo do que na corrente sanguínea. Em consequência, há a inversão do gradiente osmótico com maior pressão osmótica no tecido nervoso, o que acarreta a retirada de água da corrente sanguínea para o encéfalo. Assim, após uma ação eficaz da solução hipertônica reduzindo a HIC, pode-se ter em seguida uma nova elevação da PIC, que pode chegar a níveis superiores aos registrados antes da injeção dessa solução. Este fenômeno é chamado rebote. Entre as soluções hipertônicas destaca-se o manitol, que é um álcool empregado em solução aquosa na concentração de 20%, como infusão intravenosa rápida, na dose de 1,5 a 2 g/kg. A solução inicia o efeito após 10 a 15 minutos e se prolonga por quatro horas, devendo ser repetida periodicamente. O manitol não é metabolizado pelo organismo, não é tóxico, não atravessa a barreira hematoencefálica íntegra, e o fenômeno rebote, além de ser menos frequente, é discreto. A solução de manitol é amplamente utilizada no tratamento da HIC qualquer que seja a causa, principalmente quando se deseja reduzir rapidamente a PIC.

Os corticosteroides são amplamente empregados no tratamento da HIC pela propriedade de reduzir intensamente o edema cerebral que acompanha as neoplasias e as inflamações, mas a eficácia nos traumas cranioencefálicos é discutível. Além da ação principal antiedema cerebral, os corticosteroides desempenham papel importante no tratamento de HIC causadas por processos inflamatórios que bloqueiam o trânsito do LCR. Apesar da plena aceitação no tratamento do edema cerebral, ainda não se conhece satisfatoriamente o mecanismo de ação dos esteroides. Admite-se que influam na permeabilidade celular melhorando o desempenho, além de reduzir a formação do LCR. Os esteroides mais utilizados são a dexametasona e, menos frequentemente, a metilprednisolona. A dexametasona tem sido o esteroide mais indicado devido ao elevado efeito anti-inflamatório e à menor retenção de sódio. A dexametasona é empregada no tratamento de edema cerebral, geralmente em dose inicial de 10 mg e a seguir 4 mg, a cada quatro ou seis horas, podendo ser administrada por vias intravenosa, intramuscular e, menos frequentemente, por via oral. As hemorragias digestivas são a principal complicação do uso de quantidades elevadas e prolongadas de dexametasona e podem ser reduzidas empregando-se antiácidos, protetores da mucosa gástrica ou cimetidina. Além das hemorragias digestivas, a dexametasona pode provocar descompensação do diabete e causar distúrbios psíquicos. A retirada da dexametasona deve ser efetuada gradativamente.

Estudos recentes demonstram que a hipotermia leve (até 34°C) pode ser efetiva no controle da hipertensão intracraniana. A hipotermia leve reduz significativamente a PIC e aumenta a pressão de perfusão encefálica.

O tratamento neurocirúrgico para a PIC engloba mais que de procedimentos para correção de hidrocefalia, ou seja, derivação do trânsito liquórico, procedimentos para excisão de processos expansivos e cirurgias para aumento da cavidade intracraniana pela remoção do envoltório ósseo (craniotomia descompressiva).

A cirurgia descompressiva externa consiste na retirada temporária ou permanente de retalhos da calota craniana mais ou menos extensos. As craniectomias descompressivas extensas estão indicadas nas HIC graves
consequentes ao aumento difuso do encéfalo, como ocorre nos traumatismos cranioencefálicos (edema e inchaço), infartos isquêmicos extensos, notadamente no território da artéria cerebral média, que se acompanham de
edema. As craniectomias descompressivas externas menores podem ser realizadas em casos de traumatismos
cranioencefálicos menos graves, quando então têm o objetivo de evitar a formação de hérnia transtentorial uncal ou durante craniotomia em que se deixa de recolocar
o retalho ósseo em virtude de edema cerebral ainda presente no fim do ato cirúrgico.

A cirurgia descompressiva interna consiste na retirada total ou parcial de processo expansivo intracraniano combinada, por vezes, com a remoção deliberada de parênquima nervoso não comprometido. A eventual remoção de parênquima cerebral normal justifica-se pela extrema gravidade do caso, risco à vida e pela resposta insatisfatória a outros métodos terapêuticos menos agressivos.

Referências bibliográficas

- Almeida GGM, Luzio J. Hipertensão intracraniana. In: Raia AA, Zerbini EJ, editors. Clínica Cirúrgica Alípio Correa Netto. São Paulo: Sarvier, 1988. vol.2, pp.387-92
- Qureshi Al, Suarez JI. Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. Crit Care Med. 2000;28(9):3301-13.
- Ausman N, French LA, Baker AB. Intracranial neoplasms. In: Baker AB, Joynt RJ, editors. Clinical neurology. Philadelphia: Harper & Row, 1987. vol.2, pp.1-97.
- Chan KH, Dearden NM, Mille JD. Multimodality monitoring as a guide to treatment of intracranial hypertension after severe brain injury. Neurosurgery. 1993;32(4):547-53.
- Dubourg J, Javouhey E. Ultrasonography of optic nerve sheat diameter for detection of raised intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2011;37(7):1059-68.
- Gherpelli Jl.D, Ribas GC. Hipertensão intracraniana e edema cerebral. In: Diament A, Cypel S, editors. Neurologia infantil. Rio de Janeiro: Atheneu, 1989. pp.1087-102.
- Langfitt TW. Increased intracranial pressure. Clin Neurosurg. 1969;16:436-71.

- Langfitt TW. Increased intracranial pressure and the cerebral circulation. In: Youmans JR, editor. Neurological surgery. Philadelphia: Saunders, 1982. vol.2, pp.846-930.
- Lee RR, Hoff JT. Intracranial pressure. In: Youmans JR, editor. Neurological surgery. Philadelphia: Saunders, 1996. vol. 1, pp.491-518.
- Stavale MA. Hipertensão intracraniana. In: Siqueira MD, editor. Tumores intracranianos. Rio de Janeiro: Atheneu, 2000. pp.36-60.
- Miller D, Adams H. Physiopathology and management of increased intracranial pressure. In: Critchley M, O'Leary JL, Jennett B, editors. Scientific foundations of neurology. London: William Heinemann, 1972. pp.308-34.
- Quest DO. Increase intracranial pressure, brain hemiation and their control. In: Wilkins RH, Rengachary SS, editors. Neurosurgery. NewYork: McGraw-Hill, 1985. vol.1, pp.332-42.
- Reed UC, Almeida GGM. Tumores intracranianos. In: Diament A, Cypel S, editors. Neurologia infantil. Rio de Janeiro: Atheneu, 1989. pp.1103-30.

- Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, Yoshida H, Iwai A, Yoshioka T, Sugimoto T. Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. J Neurosurg. 1993;79(3):363-8.
- Tayal V, Neulander M. Emergency Department Sonographic Measurement of Optic Nerve Sheat Diameter to Detect Findings of Increased Intracranial Pressure in Adult Head [Injury Patients. Ann Emerg Med. 2007;49(4):508-14.
 Taylor A, Butt W, Rosenfeld J, Shann F, Ditchfield M, Lewis E, et al. A random-
- Taylor A, Butt W, Rosenfeld J, Shann F, Ditchfield M, Lewis E, et al. A randomized trial of very early decompressive craniectomy in children with traumatic brain injury and sustained intracranial hypertension. Childs Nerv Syst. 2001;17(3):154-62.
- Zulch KJ, Mennel HD, Zimmermann V. Intracranial hypertension. In: Vinken PJ, Bruyrt GW, editors. Handbook of clinical neurology. Amsterdam: North-Holland, 1974. vol.16, pp.89-149.

Tumores do Sistema Nervoso Central

Leonardo de Moura Sousa Junior Guilherme Alves Lepski

SUMÁRIO

Introdução e epidemiologia, 462 Tumores gliais, 462 Metastases, 464 Meningeomas, 464 Referencias bibliográficas, 465

Introdução e epidemiologia

Para o ano de 2014, a American Cancer Society estima que serão diagnosticados nos Estados Unidos cerca de 23.380 tumores malignos do encéfalo e da medula espinhal (12.820 em homens e 10.560 em mulheres). Esses números seriam maiores se fosse considerada também a inclusão de tumores benignos. A probabilidade de que uma pessoa apresente tumor do sistema nervoso central (SNC) no decorrer de sua vida seria menos de 1%. As taxas de sobrevivência variam amplamente, dependendo do tipo de tumor^{1,2}. Em 2012, dos tumores do SNC diagnosticados, cerca de 63% eram benignos e 37% malignos, e cerca de 20 a 40% de todos os tipos de câncer evoluíam com metástases cerebrais³.

No mundo, o câncer do SNC representa 1,9% de todas as neoplasias malignas. Entre os tumores mais incidentes, é o 14º mais frequente em homens, risco estimado de 3,9/100.000, e 15º em mulheres, risco estimado de 3,0/100.000 Durante as últimas décadas, a incidência e mortalidade aumentaram na maioria dos países desenvolvidos, sobretudo nas faixas etárias mais avançadas. Parte desse aumento referente à incidência deve-se à melhoria e à introdução de novas tecnologias diagnósticas menos invasivas. Para o Brasil, no ano de 2014, estimam--se 4.960 casos novos de câncer do SNC em homens e 4.130 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,07 casos novos a cada 100.000 homens e 4,05 a cada 100.000 mulheres⁴.

A última classificação da Organização Mundial da Saúde de 2007⁵ contempla mais de 120 tipos de tumores, considerando padrões morfológicos, imuno-histoquímica e características genéticas (Quadro 1).

Tumores gliais

Astrocitomas são tumores originados dos astrócitos um tipo de célula da glia. Podem ser difusos ou circunscritos. De acordo com as características histopatológicas – atipias nucleares, figuras de mitoses, proliferação vascular e/ou necrose - os astrocitomas difusos recebem gradação pela OMS de GII-IV. Para a classificação, vale a área examinada que possua o maior número de critérios, mesmo se pequena. Quanto maior a quantidade de tecido examinada, maior a chance de o grau encontrado corresponder à realidade. Os astrocitomas difusos grau II, embora de aparência morfológica benigna, possuem tendência intrínseca à recorrência, disseminação pelos tecidos adjacentes e progressão para tumores de grau mais elevado em meses a anos. O glioblastoma multiforme é o glioma mais comum e o tumor primário mais maligno em adultos. Pode ocorrer como progressão de um glioma de baixo grau geralmente em pessoas mais jovens ou como tumor primário, em pessoas na quarta e quinta décadas de vida e com curso mais agressivo. Quando ocorre um padrão de envolvimento extenso do SNC (mais que três lobos cerebrais) por glioma difuso, denomina-se gliomatosis cerebrii.

Os astrocitomas circunscritos são mais comuns em crianças e adultos jovens. São lesões com crescimento lento e pouca tendência a progressão anaplásica. Os astrocitomas pilocíticos são mais comuns no cerebelo, no tronco cerebral, no nervo óptico e no III ventrículo. A localização anatômica favorável aumenta a chances de ressecção completa com potencial de cura. O astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA) é caracteristicamente um tumor intraventricular que faz parte do espectro clínico da esclerose tuberosa.

Os oligodendrogliomas são tumores gliais originados dos oligodendrogliócitos. Caracteristicamente são tumores difusos (no mínimo grau II), mais bem diferenciados, que acometem adultos em torno da quarta e quinta décadas de vida. Embora possuam melhor prognóstico que os astrocitomas, também podem evoluir com recorrência local e progressão anaplásica. A presença de deleção 1p19q é marcador de bom prognóstico por melhor suscetibilidade ao tratamento quimioterápico.

	Difusos
	Astrocitomas Difusos - G II
	Astrocitomas anaplásicos - G III
	Gliomatosis cerebrii
Astrocitomas	Glioblastoma multiforme - G IV
	Circunscritos
	Astrocitoma pilocítico - G I
	Astrocitoma pilomixoide - G II
	Xantoastrocitoma pleomórfico - G II
	Astrocitoma subependimário de células gigantes - G I
	Astrocitoma desmoplásico infantil - G I
	Oligodendroglioma – G II
Olive des des elles	Oligodendroglioma anaplásico - G III
Oligodendrogliais	Oligoastrocitoma - G II
	Oligoastrocitoma anaplásico - G III
	Ependimoma mixopapilar – G I
Ependimários	Subependimoma – G I
	Ependimoma - G II
	Ependimoma anaplásico - G III
Tumores do plexo	Papiloma de plexo coroide - G I
	Papiloma atípico de plexo coroide - G II
	Carcinoma de plexo coroide - G III
	Gangliocitoma - G I
	Ganglioglioma - G I-III
Tumor neuronal e	Gangliocitoma displástico cerebelo - G I
neuroglial mistos	Tumor neuroepitelial disembrioblástico (DNET) - G I
	Neurocitoma central - G II-III
	Paraganglioma de filum terminale - G I
	Pineocitoma – GI
Tumores da pineal	Tumores de parênquima da pineal com diferenciação intermediária - G II-III
	Pineoblastoma - G IV
Tumores de células	Disgerminoma
germinativas	Teratoma
Tumores embrionários	Meduloblastomas
	Tumor neuroectodérmico primitivo - PNET
	Meningeomas grau I-II-III
Tumores das meninges	Tumor fibroso solitário
	Hemangiopericitoma
	Hemangioblastoma
Tumores da região	Adenomas hipofisários
selar	Craniofaringeoma
	Linfoma

Ependimomas são tumores derivados das células ependimárias – de revestimento do sistema ventricular. Possuem crescimento lento e são mais frequentes em crianças (localização infratentorial) e adultos jovens (supratentorial). Têm maior chance de disseminação pelo sistema liquórico, o que indica investigação de neuroeixo para estadiamento. Também pode haver recorrência local e progressão anaplásica. O ependimoma mixopapilar corresponde a uma variedade presente na porção caudal da medula (cone medular e fillum terminalis), bem capsulados, de crescimento lento, grau I OMS com possibilidade de ressecção cirúrgica curativa. Subependimomas são gliomas intraventriculares indolentes de adultos, geralmente assintomáticos, grau I OMS, também com possibilidade de ressecção cirúrgica.

De uma forma geral, os tumores gliais correspondem a metade de todos os tumores cerebrais novos entre os tumores cerebrais primários. Sob o termo gliomas de baixo grau (LGG), designa-se um grupo heterogêneo de tumores (astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas ou tumores de histologia mista) infiltrativos, difusos, grau II. Há discreta predominância no sexo masculino, com distribuição etária bifásica: infância e adultos jovens, com média de apresentação aos 35 anos. Mais da metade dos pacientes apresentam crise convulsiva como evento clínico inicial. Outros sinais e sintomas são decorrentes de hipertensão intracraniana (cefaleia, papiledema, alteração do nível de consciência, náuseas, vômitos) ou déficits neurológicos focais (alteração de força e sensibilidade, agnosias e afasias). A tomografia computadorizada (TC) de crânio pode mostrar hipodensidade ou isodensidade discretas, podendo haver calcificações ou alterações císticas. A ressonância nuclear magnética (RNM) é o exame de escolha, demostrando isso ou hipointensidade em T1 e hiper em T2, sem realce pelo gadolínio. Alguns fatores são associados a melhor prognóstico: idade inferior a 40 anos, KPS > 70, extensão da lesão menor que 4 cm, ausência de realce pelo meio de contraste, presença de convulsão ao quadro clínico inicial (diagnóstico precoce), extensão da ressecção cirúrgica⁶. A intervenção cirúrgica visa: diagnóstico; tratar os sintomas neurológicos; redução do efeito de massa; e citorredução tumoral. A escolha entre biópsia e ressecção cirúrgica depende do estado clínico do paciente, localização anatômica da lesão e preferencia do cirurgião. A biópsia é aceitável nos pacientes cuja cirurgia tenha maiores riscos de causar ou piorar os déficits neurológicos. A cirurgia cumpre os objetivos supracitados, além de proporcionar maior quantidade de material para análise histológica com resultados mais fidedignos. Atualmente existem técnicas que auxiliam o planejamento e minimizam os riscos cirúrgicos: PET, SPECT, tractografia, magnetoencefalografia, neuronavegação, ultrassonografia intraoperatória, monitorização eletrofisiológica e cirurgia com o paciente acordado. Em casos selecionados, o tratamento é completado com radioterapia e/ou quimioterapia.

Os gliomas de alto grau – astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme e gliosarcoma – são os tumores primários mais comuns do cérebro, extremamente invasivos, com progressão rápida e pior prognóstico. Podem ser primários ou secundários a progressão de gliomas de baixo grau. O quadro clínico varia com a localização, mais possuem progressão mais rápida dos sinais e sintomas. A TC de crânio mostra lesões infiltrativas intra-axiais de limites imprecisos, com efeito de massa. Na RNM aparecem como lesões iso ou hipointensas em T1, hiperintensas em T2, com captação de contraste. Espectroscopia revela aumento do pico de colina e redução do n-acetil-aspartato. O tratamento cirúrgico visa, além de diagnóstico e citorredução, melhora dos sintomas neurológicos, permitindo ao paciente realização de tratamento complementar com radioterapia e quimioterapia. Para GBM, a quimioterapia com o agente alquilante temozolamida aumentou a sobrevida quando realizada em conjunto com radioterapia do que RDT isolada. Recomenda-se o esquema seguinte: temozolamida 75 mg/m²/dia VO concomitante à RDT e, posteriormente, temozolamida 150 a 200 mg/m² VO D1 a D5 a cada 28 dias x 6 ciclos7. Recomenda-se a irradiação parcial do cérebro compreendendo o volume tumoral (GTV) com margem de 2 cm. Dose total de 60 Gy em 6 semanas. Em pacientes idosos, pode-se considerar RDT isolada em dose de 40 Gy em 15 dias8. A cura com ressecção cirúrgica é improvável por conta do potencial agressivo do tumor, com alta taxa de recorrência nas margens cirúrgicas.

Metastases

As metástases são a causa mais comum de tumores intracranianos em adultos. A incidência é difícil de ser determinada com precisão. No entanto, vem aumentando nos últimos anos em razão da maior sobrevida da população secundária a melhoria nas terapias primárias, diagnóstico precoce e métodos de diagnóstico mais precisos. Estima-se que cerca de 20 a 25% de todos os pacientes com câncer terão metástases cerebrais em autópsia. A incidência varia com a idade, sendo maior na quinta e sexta décadas de vida. Em crianças, a causa mais comum é leucemia, seguida por linfoma. O tipo histológico do tumor primário representa o mais importante fator preditivo para surgimento de metástases cerebrais. Em termos absolutos, a causa mais frequente em homens é secundária a câncer de pulmão, e em mulheres câncer de mama. Melanoma, embora represente o terceiro em prevalência de metástases, é o subtipo histológico com maior tendência de aparecimento de metástases no SNC. Em exames de RNM constatamos que as lesões são múltiplas em até 50 a 80% dos casos. A frequência relativa de lesões múltiplas também varia com o tipo histológico, sendo o melanoma o mais propenso a múltiplas lesões, enquanto câncer renal geralmente apresenta lesão simples2.6.

As lesões são bem delimitadas, com mínima infiltração dos tecidos adjacentes, mas pode existir edema importante. São mais frequentemente localizadas na transição da substância branca e substância cinzenta. O cérebro é o local mais frequente em 80 a 85%, cerebelo em 10 a 15% e tronco cerebral em 3 a 5%.

Os sintomas são os mesmos de qualquer outra lesão com efeito de massa no SNC e variam com a localização e tamanho da lesão. RNM de encéfalo com contraste é o exame de escolha para diagnóstico e quantificação das lesões.

Pacientes são inicialmente tratados com corticoide para diminuição do edema e melhora dos sintomas neurológicos. Uma vez feito o diagnóstico de metástase cerebral, o tratamento consiste em medidas sintomáticas ou de suporte (corticoides para diminuição do edema e drogas anticonvulsivantes), e específicas – radioterapia (radioterapia de cérebro total, radiocirurgia), neurocirurgia e quimioterapia9. O melhor tratamento específico depende: da idade, do tipo histológico, tamanho, localização e número de lesões, tratamentos prévios e grau de controle da doença sistêmica e estado clínico do paciente. De uma forma geral, pacientes com controle primário da doença, sem metástases extracerebrais, menos de três lesões intracranianas, com bom grau de independência funcional, devem ser submetidos, após análise conjunta da equipe de neuro-oncologia, ao tratamento otimizado. Pacientes com mais de três lesões ou sem controle da doenca sistêmica serão submetidos a radioterapia de cérebro total (RCT).

A RCT é a forma mais comum de tratamento paliativo, elevando a média de sobrevivência para 3 a 6 meses, após o diagnóstico (os tratados apenas sintomaticamente sobrevivem de um a três meses). A grande vantagem é a de tratar todas as lesões cerebrais secundárias ao mesmo tempo, com o potencial controle das lesões visíveis e dos demais focos de doença que podem estar presentes e ainda não diagnosticados. A neurocirurgia permite que se faça o diagnóstico histopatológico, especialmente em situações em que haja dúvidas, mas a sua maior vantagem é o alívio sintomático rápido. Teoricamente, estaria mais bem indicada em paciente com metástases cerebrais de tumores primários radiorresistentes, como melanoma, hipernefroma e sarcomas. A radiocirurgia apresenta-se como uma alternativa à NC, com resultados superponíveis em termos de controle local e com custos e riscos médicos mais baixos. Além disso, ela é aplicável em qualquer situação anatômica, independentemente de sua acessibilidade cirúrgica, podendo ser utilizada em pacientes com várias metástases cerebrais concomitantes10-12.

Meningeomas

Os meningeomas são as neoplasias benignas intracranianas mais frequentes, a segunda neoplasia intracraniana mais frequente em adultos e os tumores intracranianos assintomáticos mais comuns⁶. Acredita-se que os tumores do SC representem cerca de 1% dos tumores intracranianos, sendo 41% destes meningeomas. A incidência anual gira em torno de 2,3:100.000, aumentando com a idade e sendo mais prevalente no sexo feminino na proporção de 2:1, mas os meningeomas de grau mais elevado são mais comuns em homens. Neurofibromatose tipo II, radiação ionizante e traumatismo craniano estão associados a um maior risco, enquanto o papel dos hormônios sexuais no desenvolvimento dos meningeomas ainda é incerto. Com a melhoria e a maior acessibilidade dos exames de imagem, houve um aumento dos achados de meningeomas assintomáticos em todas as localidades, e os de SC não foram exceção^{10,11}.

À TC de crânio são tumores iso ou hiperatenuantes na fase pré-contraste, podendo apresentar hiperostose e calcificações. Apresentam realce intenso e homogêneo após injeção do meio de contraste, sendo frequente o aparecimento do sinal da cauda dural. À RM apresentam-se hipo ou isointensos em T1. Em T2 geralmente apresentam hipossinal, podendo ter sinal igual ou, menos frequentemente, maior ao do tecido cerebral. Após a injeção de contraste paramagnético, apresentam realce intenso e homogêneo, sendo o sinal da cauda dural mais bem visualizado^{12,13}.

A localização mais frequente é na convexidade cerebral, seguida por meningeomas de foice/passagital e asa de esfenoide. Tratamento conservador pode ser considerado em lesões pequenas e assintomáticas, com seguimento periódico com neuroimagem. O tratamento curativo do meningeoma somente é realizado com ressecção completa. Quanto maior o grau de ressecção, menor a taxa de recorrência. Tratamento complementar é indicado em casos de recorrência, ressecção incompleta e meningeoma de grau mais elevado, mais cada caso deve ser discutido de forma particular.

Referencias bibliográficas

- American Cancer Society. Disponível em: http://www.cancer.org/cancer/braincnstumorsinadults/detailedguide/brain-and-spinal-cord-tumors-in-adults-key-statistics. Acesso em: 5 mai 2014.
- 2. Bernstein MBM. Neuro-oncology The essentials. 2. ed, New York: Thieme; 2008.
- National Brain Society. Disponível em: http://www.braintumor.org/brain-tu-mor-information/. Acesso em: 5 mai 2014.
- Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2014.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al., eds. WHO Classification of Turnours of the Central Nervous System. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2007.
- Win HR. Youmans Neurological Surgery. 6. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. Vol. 2.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352(10):987-96.
- Roa W, Brasher PMA, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, et al. Abbreviated Course of Radiation Therapy in Older Patients With Glioblastoma Multiforme: A Prospective Randomized Clinical Trial. JCO. May 1, 2004;1583-1588; published online on March 29, 2004.
- 9. Weltman 2008. Einstein: Educ Contin Saúde. 2008;6(2 Pt 2):89-91.
- Choy W, Kim W, Nadasawa D, Stramotas S, Yew A, Gopen Q, Parsa AT, Yang I. The molecular genetics and tumor pathogenesis of meningiomas and the future directions of meningioma treatments. Neurosurg Focus. 2011;30(5):E6.
- Figueiredo EG, Aguiar PH, Córdoba BF, Fujimoto Y, Rotta JM, Marino Jr R. Meningiomas supratentoriais: diagnóstico, resultados cirúrgicos e complicações. Arq. Neuropsiquiatr. 1998;56(3-A):429-35.
- Nakamura M, Roser F, Michel J, Jacobs C, Samii M. The natural history of incidental meningiomas. Neurosurgery. 2003 Jul;53(1):62-70.
- Nebbal M, Sindou M. Imaging for the management of cavernous sinus meningiomas. Neurochirurgie. 2008 Dec;54(6):739-49.

Doenças Neurológicas Nutricionais e Relacionadas ao Álcool

Angelina Maria Martins Lino

SUMÁRIO

Introdução e definições, 466

Epidemiologia, 466

Fisiopatologia, 467

Metabolismo do álcool e toxicidade, 467

Efeitos do álcool sobre o metabolismo basal, 467

Efeitos sobre os sistemas vascular e imunológico, 467

Efeitos neurológicos do etanol, 467

Estudos genéticos, 467

Aspectos clínicos das doenças neurológicas relacionadas

ao álcool, 468

Sistema nervoso central, 468

Sistemas nervoso periférico e muscular, 474

Manifestações combinadas, 475

Intoxicação por metanol, 475

Diagnóstico e exames complementares, 476

Carência nutricional, 477

Métodos de imagem, 477

Líquido cefalorraquidiano, 477

Testes eletrofisiológicos, 477

Avaliações histológicas, 477

Tratamento, 477

Medidas gerais, 477

Deficiências vitamínicas, 477

Redução do estresse oxidativo, 479

Considerações finais, 479

Referências bibliográficas, 481

Introdução e definições

Utilizado crônica ou esporadicamente, o álcool é importante causa de morbimortalidade e tem custo social elevado não só por determinar morte prematura, redução de renda, mas também por predispor ou exacerbar doenças crônicas como hipertensão arterial, diabete, hepatopatia e por desencadear doenças nutricionais do sistema nervoso^{1,2}. A síndrome da dependência e consumo prejudicial de álcool são as denominações recomendadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para substituir o termo alcoolismo.

As complicações neurológicas do álcool podem ocorrer nas fases de intoxicação alcoólica, de abstinência ou pelo uso crônico e constante. Na intoxicação, as ocorrências comuns são os acidentes vasculares isquêmicos, blackouts e rebaixamento do nível de consciência. Na abstinência, podem ocorrer agitação psicomotora, tremor, convulsões ou estado de mal epiléptico, rabdomiólise ou a expressão clínica plena do delirium tremens. O uso crônico do álcool predispõe para acidentes vasculares hemorrágicos e hematomas subdurais, demência, neuropatia periférica, aos quais podem se somar não somente as manifestações citadas para intoxicação e abstinência, mas também as consequências de carências nutricionais como síndrome de Wernicke-Korsakoff, neuropatias óptica e periférica, degeneração combinada subaguda da medula, mielinólise pontina, entre outras.

Epidemiologia

Segundo o relatório da OMS de 2014, 24,6% das doenças neuropsiquiátricas estiveram relacionadas ao consumo de álcool e este causou cerca de 3,3 milhões de mortes, das quais 7,8% decorreram de complicações neuropsiquiátricas³. Mundialmente, o consumo per capita foi de 6,2 litros de álcool puro, em 2010 (equivalente a 13,5 g de álcool puro ao dia), especificamente no Brasil, o consumo foi de 8,7 L/pessoa/ano e este valor subiu para 15 L/pessoa/ano quando se considerou apenas os alcoolistas³.

Em 2013, nos Estados Unidos foram diagnosticados 697.000 adolescentes (12 a 17 anos) e mais de 16 milhões de adultos (≥ 18 anos) como portadores de doenças relacionadas ao uso do álcool⁴. No Brasil, em 2014, ocorreram mais de 43.000 internações por transtornos mental e comportamental pelo uso do álcool e a pesquisa nacional de saúde publicada, em 2013, mostrou que o consumo de bebida alcoólica se iniciava em média aos 18,7 anos, este hábito foi declarado por 36,3% dos homens e 13% das mulheres e 13,7% dos entrevistados relataram ingestão abusiva, dos quais 67,8% dirigiam veículos automotivos após consumo de álcool⁵.

Fisiopatologia

Metabolismo do álcool e toxicidade

Após rápida absorção por difusão passiva no trato digestivo, o etanol é rapidamente distribuído a todos os órgãos. A degradação se faz por processo oxidativo no figado que gera acetaldeído, sequencialmente transformado em dióxido de carbono e água, em três vias enzimáticas: (1) sistema álcool-desidrogenase e aldeído-desidrogenase; (2) sistema microssomal oxidante do etanol (MEOS); e (3) catalase peroxissomal. A principal via enzimática é a aldeído-desidrogenase que é utilizada quando em baixas concentrações de etanol, enquanto o sistema MEOS é recrutado quando há elevadas concentrações e uso crônico do etanol¹.

O acetaldeído é o principal metabólito tóxico e por ser uma molécula altamente reativa provoca desnaturação proteica, aumento da produção de colágeno, inibição do reparo do DNA e interferência com o transporte eletrônico mitocondrial que compromete a produção de energia⁶. Hepatócitos, neurônios, glia, células musculares esqueléticas e cardíacas, células endoteliais, entre outras, têm o funcionamento alterado o que pode culminar com morte celular por apoptose (Quadro 1).

Via enzimática	Principais metabólitos tóxicos	Consequências
Álcool- -desidrogenase	Acetaldeído	Desnaturação proteica, aumento da síntese de colágeno, inibição do reparo do DNA, interferência no transporte eletrônico, apoptose
	NADH	Prejuízo do transporte eletrônico mitocondrial, geração da esteatose hepática, hiperlipidemia, acúmulo de gordura tecidual, hipoglicemia, hiperlacticidemia com hiperuricemia, aumento da síntese de colágeno, apoptose
Sistema microssomal oxidante	Acetaldeído	Ver acima
	NADP	Prejuízo do transporte eletrônico mitocondrial
	Espécies reativas de oxigênio e nitrogênio	Peroxidação lipídica, depleção dos antioxidantes endógenos, disfunção do metabolismo lipídico, apoptose
		Sistema que sofre o fenômeno de indução, o que acelera o metabolismo de outras substâncias (varfarina, propranolol, diazepam), explica a vulnerabilidade a solventes e agentes anestésicos e tolerância metabólica a outros agentes
Catalase peroxissomal	Acetaldeído	Ver acima

Efeitos do álcool sobre o metabolismo basal

Mesmo com ingestão adequada de nutrientes, as deficiências de proteínas, gorduras, vitaminas e minerais podem se instalar em indivíduos alcoolistas, uma vez que podem não ser convenientemente absorvidos pelo trato gastrintestinal e/ou adequadamente metabolizados e/ou efetivamente utilizados para as diferentes funções celulares.

Gerando sete calorias/grama de álcool, o etanol produz calorias de menor valor biológico, pois essa energia não se destina à produção e à manutenção da massa corpórea, por substituir nutrientes com valor biológico (má nutrição primária) e interferir nos processos de digestão, absorção, degradação e utilização do nutriente^{7,8}.

Especificamente em relação às vitaminas, as deficiências de tiamina (B1), riboflavina (B2), piridoxina (B6), cobalamina (B12), ácido ascórbico (C), ácido fólico e retinol (A) são as mais comumente observadas no alcoolista, mesmo na ausência de doença hepática ou hematológica, esta última particularmente com as do complexo B, e a intensidade dessa carência é proporcional à quantidade de etanol ingerida.

Efeitos sobre os sistemas vascular e imunológico

O etanol mostra efeito dual sobre o endotélio vascular que clinicamente se expressa como doença coronariana, acidentes vasculares encefálicos (AVE) e doença vascular periférica. Os efeitos benéficos e deletérios dos consumos moderado (15 a 30 g/dia) e excessivo (> 30 g/dia) de etanol são resumidamente apresentados no Quadro 2º. Sob o ponto de vista imunológico ocorre aumento da secreção de citocinas e outros mediadores inflamatórios que agridem não somente o figado, mas também outros órgãos (sistema nervoso, ossos, pulmão, pele, músculos)¹⁰.

Efeitos neurológicos do etanol

Após ser ingerido, o etanol entra na circulação em minutos e é rapidamente distribuído no organismo. A barreira hematoencefálica é facilmente atravessada e as concentrações sanguíneas e cerebrais rapidamente se equiparam. O etanol se intercala na membrana celular aumentando a fluidez e interfere com a cascata de transdução de sinal por afetar canais iônicos, segundos-mensageiros, neurotransmissores e receptores, proteína G, chaperonas e reguladores da expressão gênica. O resumo dos efeitos mais importantes com repercussão neuropsiquiátrica é apresentado no Quadro 38,10.

Estudos genéticos

A hereditariedade é observada em 40 a 50% dos casos de doenças associadas ao uso do álcool¹¹. A possível participação de fatores genéticos surge da observação de que o alcoolismo é cerca de sete vezes mais frequente em parentes de primeiro grau de alcoolistas do que na popu-

Quadro 2. Efeitos do consumo de álcool sobre os sistemas vascular e imunológico Efeito Resultado Consumo Fator alterado Moderado Benéfico Aumento Sensibilidade à insulina Fibrinólise Fator de crescimento endotelial Proteína quinase C-épsilon Paraoxonase-1 Redução Oxidação da LDL Agregação plaquetária Homocistelna Proteína C reativa, IL-6, ICAM VCAM, E-selectina Excessivo Acetaldeído Deletério Aumento Estresse oxidativo Triglicérides ICAM, VCAM, E-selectina Proteína quinase C-gama HDL Redução

Moderado: consumo entre 15 a 30 g de etanol/dia; excessivo: consumo superior a 30 g de etanol/dia; HDL: fração de alta densidade do colesterol; LDL: fração de baixa densidade do colesterol; IL-6: interleucina 6; ICAM: molécula de adesão celular I; VCAM: molécula de adesão da célula vascular.

Alvo	Efeito	Possível consequência clínica
Receptores GABA	Interação com o receptor tipo A	Resposta comportamental ad álcool Intoxicação Efeito anticonvulsivante
Canais de cálcio	Interação com os canais tipo L	Aumento da despolarização da membrana Convulsões Tremores
Via excitatória	Inibição dos receptores NMDA	Dificuldades cognitivas Blackouts
Via dopaminérgica	Aumento da liberação de dopamina	Resposta comportamental de satisfação, reforço e fissura (<i>craving</i>)
Via serotoninérgica	Ativação do receptor 5HT3	Intoxicação Comportamento de busca
Neuromodulação inibitória	Diminui a recaptura de adenosina e consequente aumento de APMc	Dependência física

lação e que gêmeos monozigóticos apresentam maior concordância de alcoolismo que gêmeos dizigóticos⁹. Mais de 50 genes candidatos estão em estudo, porém os mais consistentemente associados são aqueles envolvidos com a metabolização do etanol (*ADH* e *ADHL*), a proteína transportadora de serotonina (*5HTT/SLC6A4*) e com diferentes tipos de receptores, como ácido gama-aminobutírico (*GABRA2*), acetilcolina muscarínico (*CHRM2*) e dopamina (*DRD2*)¹¹.

Aspectos clínicos das doenças neurológicas relacionadas ao álcool

A maioria das síndromes neurológicas associadas ao abuso de álcool surge da complexa interação entre neurotoxicidade direta do etanol e metabólitos, deficiências nutricionais e possivelmente predisposição genética. Geralmente, nos indivíduos alcoolistas não é possível obter uma história nutricional confiável, tanto do próprio paciente quanto de um familiar; assim, do ponto de vista prático, todo alcoolista com manifestações neurológicas deve ser encarado como possível portador de nutrição inadequada e ser tratado de acordo, enquanto se procede à exclusão de causas traumáticas, vasculares e infeciosas. As doenças neurológicas são apresentadas a seguir e resumidas nos Quadros 4 e 5.

Sistema nervoso central

Crises epilépticas e delirium tremens

Frequentemente expressando abstinência alcoólica, as crises epilépticas tipicamente ocorrem entre 6 a 48 horas após a última ingestão de etanol. Comumente são do tipo tônico-clônico generalizado, entretanto algumas vezes podem ser do tipo parcial, e usualmente são autolimitadas. O estado de mal epiléptico é uma forma de apresentação na qual a dependência de álcool responde por 9 a 25% dos casos. O tratamento é centrado em benzodiazepínicos para o controle de crises, entretanto drogas antiepilépticas de ação prolongada podem ser necessárias, se crises frequentes ou estado de mal epiléptico².

Ocorrendo em cerca de 5% dos pacientes internados para tratamento da dependência por álcool, o delirium tremens geralmente surge entre 24 a 72 horas da última ingestão alcoólica. Apresenta-se com agitação psicomotora, desatenção e alucinações que progridem para flu-

Quadro 5. Caracterização clínica das principais doenças dos

Síndrome neurológica	Manifestações clínicas		
Crises epilépticas	Geralmente tipo tônico-clônico generalizadas Tipo parcial menos frequentemente Pode apresentar estado de mal convulsivo		
Delirium tremens	Agitação psicomotora, desatenção, alucinações Alterações do nível de consciência e cognição Tremores, sudorese, taquicardia		
Encefalopatia metabólica relacionada ao álcool	Instalação aguda Lentificação psicomotora, confusão mental, delirium, coma Asterixis, incoordenação, hiperreflexia		
Encefalopatia de Wernicke	Instalação aguda Confusão mental Ataxia da marcha (cerebelar) Disfunção oculomotora Nistagmo		
Síndrome de Korsakoff	Distúrbio de memória e aprendizado		
Degeneração combinada subaguda da medula	Instalação insidiosa Ataxia da marcha (sensitiva) Déficit importante da sensibilidade profunda Sensibilidade superficial em bota Reflexos profundos vivos/exaltados geralmente com aquileus abolidos ou diminuídos Espasticidade Déficit motor geralmente leve		
Neuropatia óptica (ambliopia tabaco- -álcool)	Instalação aguda Redução das acuidades visual, simétrica e bilateral Escotoma central ou centrocecal Palidez da borda temporal da papila		
Degeneração cerebelar alcoólica	Tremor e/ou incoordenação em mãos, instabilidade postural, desequilíbrio à marcha (marcha ebriosa), fala arrastada (fala ebriosa)		
Doença de Marchiafava- -Bignami	Confusão mental, delirium, redução do alerta, disartria, mutismo, comprometimento da memória, sinais piramidais, alteração da marcha, incontinência urinária		
Síndrome da desmielinização osmótica	Manifestações bifásicas Inicialmente encefalopatia e/ou convulsões Horas ou dias depois, surgem estado confusional, disartria, disfagia, paresia flácida nos 4 membros, distúrbios do movimento, síndrome do cativeiro		
Acidente vascular encefálico	Instalação aguda Déficits neurológicos focais determinados pelo território vascular acometido		
Hematomas durais	Instalação aguda, se extradural, e insidiosa, se subdural As manifestações podem ser de rebaixamento do nível de consciência		

Síndrome neurológica	Manifestações clínicas		
Polineuropatia sensitiva ou sensitivomotora	Instalação insidiosa Predomínio dos sintomas sensitivos Hipoestesia em bota/luva Reflexos profundos hipoativos/abolidos Déficit motor leve Grau variável de queixas autonômicas Instalação insidiosa Impotência sexual, tontura postural e distúrbios da sudorese são as queixas mais frequentes Outras queixas: retardo no esvaziamento gástrico ou disfunção intestinal Pode estar associada ou não a polineuropatias sensitiva ou sensitivomotora		
Polineuropatia autonômica			
Cegueira noturna (nictalopia)	Xeroftalmia Dificuldade de adaptação ao ambiente escuro Manchas brancas na retina periférica		
Miopatia alcoólica			
Forma aguda	Instalação aguda Fraqueza muscular proximal (grupamentos musculares variados) Dores Căibras Edema muscular		
■ Forma crônica	Instalação insidiosa Fraqueza muscular proximal predominando nos membros inferiores Indolor Polineuropatia pode estar associada		
Forma subclínica	Pacientes assintomáticos Elevação persistente da CPK		
Miopatia hipocalémica	Instalação aguda Fraqueza muscular proximal grave e geralmente nos quatro membros Indolor Geralmente há história de vômitos ou diarreia associados		

tuação do alerta, sensação de medo ou terror, alterações na cognição e disfunção autonômica (sudorese, náuseas, taquicardia e tremor). Os benzodiazepínicos são a base do tratamento, podem ser necessários neurolépticos ou outras medicações para controle dos sintomas autonômicos, a mortalidade varia de 5 a 15%².

Encefalopatia metabólica relacionada ao álcool

Manifestações neurológicas da encefalopatia hepática podem resultar da disfunção do eixo figado-cérebro, cuja apresentação clássica é mostrada no Quadro 4. Afetando cerca de 60% dos pacientes com cirrose, manifestações clínicas mais sutis (encefalopatia hepática mínima) podem ocorrer e comprometer apenas o desempenho das atividades de vida diária^{1,2}. Neste contexto, o álcool compromete a capacidade de detoxificação hepática com consequente produção e/ou acúmulo de metabólitos e substâncias tóxicas e também de mediadores inflamatórios, que finalmente agridem o tecido cerebral. Toxicidade pela amônia, aminoácidos aromáticos e lipídios tóxicos contribuem para a disfunção cerebral. Entretanto, no alcoolista deve-se sempre considerar outros fatores, como contusões, isquemia cerebral, além das deficiências de folato, tiamina, piridoxina e zinco.

Alguns autores consideram que a degeneração hepatocerebral corresponde à apresentação crônica da encefalopatia hepática. Clinicamente, a degeneração hepatocerebral se caracteriza por depressão, demência, disartria, ataxia de marcha e variados tipos de distúrbios do movimento (parkinsonismo, coreoatetose, tremor, discinesia)¹.

Síndrome de Wernicke-Korsakoff

Decorrente de deficiência aguda de tiamina, a encefalopatia de Wernicke (EW) é caracterizada pela tríade de ataxia da marcha por disfunção cerebelar, anormalidades oculomotoras (nistagmo, paresias dos nervos da motricidade ocular extrínseca, alterações do olhar conjugado) e confusão mental aguda (desatenção, desorientação temporal e espacial, sonolência, agitação ou apatia). Menos de 20% dos pacientes recebem o diagnóstico em vida¹². O achado histológico patognomônico são lesões hemorrágicas simétricas nos corpos mamilares, hipotálamo, tálamo, tronco cerebral e cerebelo¹. Outras alterações incluem desmielinização, necrose, gliose e proliferação e dilatação vascular com modesta perda neuronal. A ressonância magnética (RM) de encéfalo é o melhor método para demonstrar in vivo este processo (Figura 1).

Outras causas de deficiência aguda de tiamina e, consequentemente, de EW são vômitos persistentes, jejum,

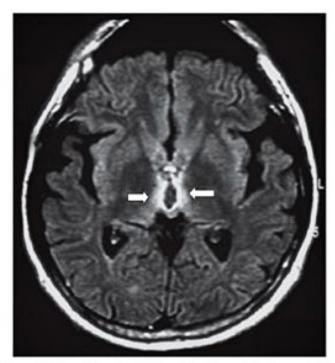


Figura 1. Encefalopatia de Wernicke. Ressonância magnética de encéfalo (FLAIR, corte axial) mostrando área hiperintensa no hipotálamo bilateralmente (setas).

Fonte: imagem cedida pelo Dr. Leandro Lucato, InRad HCFMUSP.

diálise e neoplasias, entre outras. Na prática clínica, devese suspeitar de EW em qualquer paciente com estado nutricional precário e estado mental alterado. Por definição, o termo doença ou EW é aplicado quando houver sinais de oftalmoparesia, nistagmo, ataxia e estado confusional. Se em associação for constatado distúrbio de aprendizado ou memória, essa apresentação é denominada síndrome de Wernicke-Korsakoff (WK). A mortalidade na fase aguda chega a 17% por falência hepática, infecção ou pela irreversibilidade da lesão estrutural secundária à deficiência.

A síndrome de Korsakoff é um distúrbio amnéstico em que as memórias remota e imediata permanecem intactas, mas há amnésia retrógrada para fatos recentes, incapacidade para reter novas informações (amnésia anterógrada) e confabulação é um achado comum. Podem ocorrer graus variáveis de comprometimento das funções executivas e, geralmente, as demais funções cognitivas e o alerta não são afetados. Esses déficits de memória são atribuídos a lesões no núcleo medial do tálamo e/ou porção inferomedial dos lobos temporais^{1,2}.

Hipotensão arterial, hipotermia ou polineuropatia são exemplos de outras manifestações neurológicas da deficiência de tiamina que podem estar presentes simultaneamente; assim, mais de 80% dos pacientes com síndrome de WK apresentam neuropatia periférica e pequeno número tem neuropatia óptica nutricional ou sinais do beribéri cardíaco.

Síndrome atáxico-espástica nutricional da medula espinal

Sob essa denominação se enquadram as doenças que acometem preferencialmente as colunas posterior e anterolateral da medula espinal. No alcoolista, a lesão da medula espinal é atribuída à mielopatia hepática e menos provavelmente à toxicidade do álcool, entretanto é de fundamental importância descartar a carência de vitamina B12 (mielose funicular e degeneração combinada subaguda da medula) que frequentemente ocorre no uso crônico e pesado do álcool.

Decorrente de falência hepática e shunt figado-cérebro, a mielopatia hepática tem instalação subaguda, progressiva e, geralmente, irreversível de paraparesia espástica, como consequência da desmielinização das colunas laterais da medula¹.

De forma didática, as manifestações clínicas do acometimento da coluna anterior da medula são fraqueza muscular, graus variáveis de espasticidade, reflexos profundos exaltados e sinal de Babinski. O envolvimento da coluna lateral se expressa basicamente por alterações da sensibilidade superficial (dor, temperatura e tato protopático) e da coluna posterior pelas alterações da sensibilidade vibratória, marcha talonante, dificuldade na localização de membros (cinético-postural), reflexos profundos diminuídos ou ausentes e sinal de Romberg.

Na degeneração combinada subaguda da medula espinal (deficiência de vitamina B12), as queixas iniciais são de parestesias nos pés que podem ascender para as porções proximais dos membros inferiores, tronco e mesmo membros superiores; os sintomas e sinais neurológicos são simétricos com os sensitivos (superficial e profundo), precedendo e predominando sobre os motores. Sem tratamento, evolui para paraplegia com graus variáveis de espasticidade e contratura muscular. A perda de sensibilidade superficial com nível topográfico bem estabelecido não é frequente e quando presente indica a necessidade de que sejam descartadas outras causas de lesões medulares. As manifestações clínicas da mielose funicular se limitam ao acometimento progressivo apenas da sensibilidade profunda. Inicialmente, os estudos histológicos mostram a formação de vacúolos intramielínicos e separação das lamelas da mielina, progressivamente se instalam focos de destruição tecidual que podem coalescer. Essas alterações predominam nas colunas posteriores das regiões cervical e torácica e daí se espalham em sentido cranial e caudal e também radialmente¹. As imagens de RM demonstram esse acometimento preferencial das colunas posteriores e laterais da medula e que em deficiências mais graves pode atingir o encéfalo (Figura 2). Segundo trabalhos experimentais, o tempo necessário para esgotar os estoques de B12 e o surgimento das alterações centrais varia de 33 a 45 meses, o que coincide com as observações em humanos.

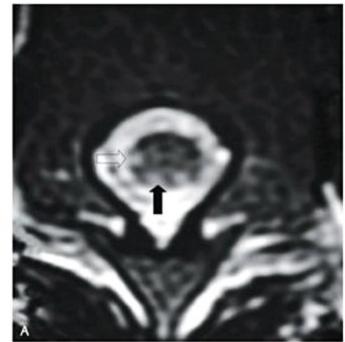
No alcoolista desnutrido, como diagnóstico diferencial para a degeneração combinada subaguda da medula, é importante lembrar da doença dos sistemas combinados, por deficiência de niacina (vitamina B3), na qual os sinais e sintomas de envolvimento da coluna anterior precedem e predominam sobre os da coluna posterior da medula.

Neuropatia óptica nutricional

A neuropatia óptica nutricional (ambliopia tabacoálcool) apresenta-se com perda visual progressiva que evolui em até duas semanas. Pode-se apresentar com redução da acuidade visual bilateral e relativamente simétrica, comprometimento da visão colorida (eixo vermelho-verde), escotoma central ou centrocecal e redução da amplitude da onda P100 no potencial evocado visual¹³. Um estudo-piloto com 104 pacientes mostrou que a prevalência de neuropatia óptica entre alcoolistas foi de 10% usando critérios mais restritivos, porém esse valor subiu para 40% quando foram consideradas as lesões subclínicas¹³. Apesar de não ter sido identificado o nutriente específico, as deficiências nutricionais frequentemente associadas a essas manifestações são vitamina B12 e tiamina, e possivelmente niacina e riboflavina.

Degeneração cerebelar alcoólica

A degeneração cerebelar alcoólica é duas vezes mais frequente que a EW, e mais comum nos homens; as alterações clínicas refletem o envolvimento da região vermiana e dos hemisférios cerebelares. Na maioria dos pacientes as manifestações clínicas (Quadro 4) evoluem em várias semanas a meses, a gravidade é proporcional à duração e à magnitude do consumo de etanol e os déficits costumam persistir mesmo após a abstinência^{1,14}. As alterações clínicas e patológicas são indistinguíveis das al-



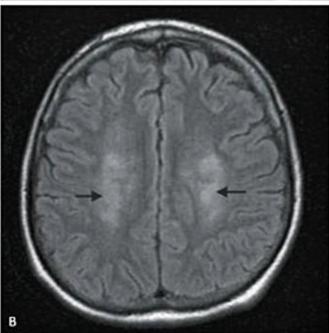


Figura 2. Degeneração combinada subaguda. (A) Ressonância magnética de coluna cervical (T2, corte sagital) mostrando área hiperintensa nas colunas posterior (seta cheia) e lateral da medula (seta vazia) (imagem cedida pelo Dr. Leandro Lucato, InRad HCFMUSP). (B) Ressonância magnética de encéfalo (FLAIR, corte axial) revelando hipersinal em coroa radiada bilateral (setas) (Divisão de Clínica Neurológica do HCFMUSP).

terações cerebelares da EW. Geralmente, sintomas e sinais melhoram com administração de tiamina. No alcoolista, outra possibilidade é a degeneração espinocerebelar, na qual, além das manifestações cerebelares, há perda das sensibilidades vibratória e cinético-postural e ocorre após anos de deficiência nutricional de vitamina E (alfatocoferol) secundária à má absorção intestinal.

Doença de Marchiafava-Bignami

Originalmente descrita em bebedores de vinho, a doença de Marchiafava-Bignami ou degeneração primária do corpo caloso era raramente diagnosticada durante a vida do paciente, porém o advento das modernas téc-

nicas de imagem, principalmente RM, permitiu o diagnóstico mais precoce. Com instalação aguda, subaguda ou crônica, as manifestações clínicas são variadas e inespecíficas (Quadro 4). Detectados em aproximadamente 36% dos casos, os sinais de desconexão inter-hemisférica são dificilmente percebidos em pacientes com rebaixamento do nível de consciência15. Apesar da baixa sensibilidade, a tomografia computadorizada (TC) de crânio pode mostrar lesões hipointensas no corpo caloso e menos frequentemente hiperdensas que correspondem a focos de hemorragia. A RM tem maior sensibilidade e demonstra lesões hipointensas em T1 e hiperintensas em T2 e FLAIR no corpo caloso, geralmente sem efeito de massa, podendo apresentar captação pelo gadolíneo e que cronicamente podem sofrer cavitação, além disso, pode revelar o acometimento mais extenso da substância branca subcortical1,15. A alteração patológica consiste principalmente em desmielinização com graus variáveis de degeneração axonal e infiltração macrofágica na camada média do corpo caloso, com variável acometimento de outras áreas da substância branca adjacente¹. Apesar de o mecanismo fisiopatogênico não ser conhecido, o tratamento preconizado é a reposição de tiamina que reduz a taxa de prognóstico ruim de 46 para 23%15.

Síndrome da desmielinização osmótica

Denominada anteriormente mielinólise pontina e extrapontina, esta síndrome resulta da lesão à bainha de mielina central. Classicamente, o curso clínico é bifásico. Inicialmente há encefalopatia ou crises epilépticas, associadas ou não à hiponatremia, que melhoram em horas ou dias e a seguir ocorre instalação aguda de outras manifestações neurológicas de gravidade variável (Quadro Entre os fatores de risco associados à desmielinização osmótica (Tabela 1), o alcoolismo crônico é o mais comum16. A lesão restrita à porção central da ponte ocorre em 50% dos casos, localização pontina e extrapontina em 30% e exclusivamente extrapontina em 20%. Essas lesões desmielinizantes aparecem à RM convencional após duas semanas, são simétricas e bilaterais, hiperintensas nas imagens pesadas em T2, hipointensas em T1, geralmen-

Causas	Frequência (%)
Alcoolismo crônico	39
Hiponatremia	21,5
Transplante hepático	17
Outras causas Hipernatremia Hipocalemia Má nutrição	22,5

- Uso prolongado de diuréticos
- Polidipsia psicogênica
- Estados pós-cirúrgicos, principalmente que requeiram infusão de glicina

te sem realce com gadolíneo (Figura 3) e podem desaparecer em 2 a 6 meses. Com a realização das sequências FLAIR e difusão não só o diagnóstico é mais precoce, mas também há identificação de pacientes com manifestações leves e casos assintomáticos17. O estudo patológico confirma desmielinização, necrose, graus variáveis de degeneração axonal e ausência de infiltrado inflamatório apesar de evidências histoquímicas de microglia ativada e citocinas (Figura 4)1.

Fisiopatologicamente, quando há diminuição da osmolaridade sérica de qualquer etiologia, a adaptação inicial de neurônios e células gliais ocorre por perda de eletrólitos e posteriormente de moléculas orgânicas com potencial osmótico (glutamina, glutamato, taurina e gli-

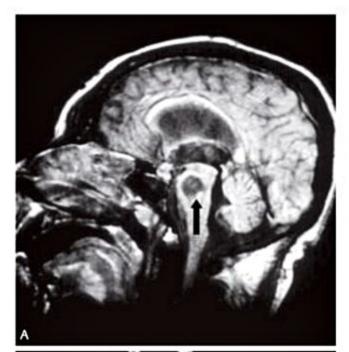




Figura 3. Mielinólise pontina central. Ressonância magnética de encéfalo demonstrando área hipointensa na região central da ponte (setas) nas imagens pesadas em T1; (A) corte sagital; (B) corte axial. Fonte: imagens cedidas pela Profa. Dra. Cláudia C. Leite, Departamento de Radiologia FMUSP.



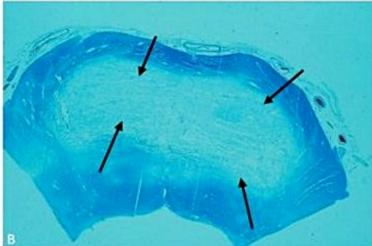


Figura 4. Mielinólise pontina central. (A) Área focal de necrose em região mediopontina (seta); (B) ampla área de desmielinização mediopontina (setas); celoidina; coloração de Weil.

Fonte: imagens cedidas pelo Prof. Dr. Sérgio Rosemberg, disciplina de Neuropatologia; Departamento de Patologia da FMUSP.

cina). Classicamente, na correção rápida da hiponatremia sérica, os ajustes intracelulares de eletrólitos são imediatos; porém, a célula é incapaz de restaurar rapidamente essas moléculas orgânicas, resultando em dano celular e desmielinização. Ainda em resposta ao estresse osmótico, os neurônios podem liberar glutamato ou outra molécula excitatória e com isso alterar os canais de cálcio aumentando a concentração intracelular desse íon e deflagrando morte celular por apoptose.

A etiologia da síndrome da desmielinização osmótica é multifatorial. Particularmente no alcoolista, esta síndrome pode ocorrer com a abstinência do álcool, mesmo na ausência de rápida correção de hiponatremia.

O melhor tratamento é a prevenção e isto pode ser alcançado com o reconhecimento dos fatores de risco, observação do estado nutricional e cuidadosa reposição hídrica e/ou eletrolítica. Caso haja dúvida quanto à cronicidade de um distúrbio eletrolítico, este deve ser corrigido como crônico¹⁷. Uma vez instalada a mielinólise, o tratamento se resume a medidas de suporte, tratamento da situação clínica associada e correção dos distúrbios metabólicos identificados. O efeito benéfico de corticosteroides, imunoglobulina e hormônio tireotrófico observado em casos isolados e em pequenas séries de

pacientes necessita da evidência de ensaios clínicos mais bem estruturados. Na hiponatremia aguda, recomenda-se que a correção do sódio seja de 1 mmol/L/hora e na hiponatremia crônica inferior a 0,5 mmol/L/hora; porém, em ambas as situações, a dose diária não deve exceder 8 mmol/L. Em caso de hipernatremia crônica, a taxa de redução do sódio sérico deve ser de 0,5 mmol/L/hora e não exceder 10 mmol/L nas 24 horas¹⁷.

A mortalidade varia de 22 a 42% e, nos sobreviventes, as taxas de recuperação e sequelas incapacitantes variaram de 22 a 55% e 21 a 35%, respectivamente¹⁶. Algumas observações importantes em relação à desmielinização osmótica estão resumidas no Quadro 6.

Doença cerebrovascular e hematoma dural

A relação entre a ingestão de álcool e o risco relativo de desenvolver doença coronariana e isquemia cerebral exibe uma curva dose-resposta que assume a forma de J ou U. Assim, o risco é menor quando o consumo de etanol é leve a moderado (até 30 g/dia), e esse risco é maior quando o consumo é ausente ou excessivo (acima de 120 g/dia).

Um risco 2,5 vezes maior foi calculado a partir da observação que a isquemia cerebral estava associada com ingestão de mais de 40 a 60 g etanol nas 24 horas precedentes ou mais de 150 g nos sete dias anteriores ao evento¹⁸. Também, a morbimortalidade do infarto isquêmico cerebral está aumentada no consumo excessivo de álcool, há um efeito sinérgico do consumo e hipertensão arterial sistêmica sobre o risco de AVE isquêmico e a taxa de recorrência de AVE no alcoolista pesado é de 50% em cinco anos, enquanto no abstêmio é de 22%.

Diferentes padrões de ingestão alcoólica estão associados a subtipos distintos de isquemia cerebral¹⁹. Na ingestão aguda ou crônica, o mecanismo cardioembólico é o principal envolvido uma vez que o álcool está associado à cardiomiopatia e é responsável por um terço dos novos casos de fibrilação atrial. Embolia artério-arterial é

Quadro 6. Considerações na desmielinização osmótica

Deve ser considerada em pacientes que não apresentam a recuperação esperada após o tratamento da condição clínica que geralmente requereu reposição intravenosa de fluidos

Deve ser considerada em pacientes com sintomas e/ou sinais neuropsiquiátricos após doença grave mesmo que os exames de imagem sejam normais

A desmielinização extrapontina apresenta sintomatologia variada que pode evoluir em dias

Se detectada hiponatremia, a correção não deve exceder 8 mmol/L/dia

Se detectada hipernatremia crônica, a redução do sódio sérico não deve ser maior que 10 mmol/L/dia

As alterações à RM podem surgir tardiamente

A extensão das lesões à RM não guarda correlação com o prognóstico clínico

O prognóstico clínico não é invariavelmente ruim

RM: ressonância magnética

outro mecanismo na ingestão aguda por elevar subitamente a pressão arterial sistêmica (PA), que aumenta o risco de modificações em placas de ateroma aderidas à parede arterial e dissecção arterial cervicocerebral. O consumo excessivo de etanol também está associado ao maior risco de AVE hemorrágico. Alguns estudos demonstraram que há relação linear entre a quantidade de álcool consumida e o risco de hemorragia intraparenquimatosa. Risco este atribuído aos distúrbios da coagulação e às elevações súbitas da PA que ocorrem durante o uso crônico ou na crise de abstinência.

Possivelmente devido à atrofia cerebral, distúrbios da coagulação e pela maior exposição a convulsões e quedas, o álcool esteve presente em 26% dos casos fatais de hematoma subdural, com apenas 20% deles sendo diagnosticados em vida²⁰.

Sistemas nervoso periférico e muscular

Neuropatia periférica alcoólica

A neuropatia alcoólica é detectada em 25 a 66% dos usuários crônicos de álcool²¹. Entre essas, a polineuropatia predominantemente sensitiva é a expressão clínica mais comum (Quadro 5). Frequentemente, as queixas se iniciam com formigamentos, dores e choques nos pés e progridem lentamente mantendo o predomínio distal dos déficits; muitas vezes a disestesia é tão intensa que pode interferir com a deambulação. Alguns pacientes podem referir fraqueza; porém, o déficit motor está ausente ou é discreto. Ocasionalmente, a instalação pode ocorrer em dias. O exame neurológico confirma o acometimento do sistema nervoso periférico (SNP) com distribuição simétrica do acometimento sensitivo em bota e eventualmente luva, discreta fraqueza muscular distal nos pés com pe-

queno grau de atrofia da musculatura interóssea e reflexos aquileus precocemente abolidos²¹.

Ainda é controverso se a neuropatia alcoólica é causada por efeito tóxico do etanol, desnutrição ou ambos. Estudos experimentais em ratos e macacos bem nutridos expostos cronicamente ao álcool falharam em demonstrar a ocorrência de neuropatia. Entretanto, na Dinamarca, onde a cerveja é suplementada com tiamina e piridoxina, um estudo de coorte em humanos revelou que não houve diferenças clínicas, eletrofisiológicas e histológicas entre aqueles julgados bem nutridos e desnutridos quanto ao acometimento do SNP. Esse estudo demonstrou que a neuropatia se desenvolvia após um consumo de três litros de cerveja ou 300 mL de destilados por dia por três anos22. Pela similaridade entre o beribéri neuropático e a neuropatia alcoólica, tem-se sugerido que a deficiência de tiamina seja um dos principais determinantes na instalação da polineuropatia; entretanto, outras três vitaminas do complexo B (piridoxina, ácido pantotênico e vitamina B12) podem causar as mesmas alterações clínico-eletrofisiológica.

O estudo eletroneuromiográfico demonstra processo lesivo por degeneração axonal, com maior ou menor componente de desmielinização secundária, e a biópsia de nervo revela alterações histológicas inespecíficas (Figura 5). O processo de degeneração do tipo dying back explica a predominância distal das manifestações clínicas¹.

O envolvimento do sistema nervoso autonômico aumenta a mortalidade por eventos respiratórios e cardiovasculares. As vias parassimpáticas são mais comumente afetadas do que as simpáticas. A neuropatia somática coexiste ou não com a neuropatia autonômica; assim, cerca de 50% têm neuropatia somática (sensitiva ou sensitivomotora), 15% têm apenas neuropatia autonômica e cer-

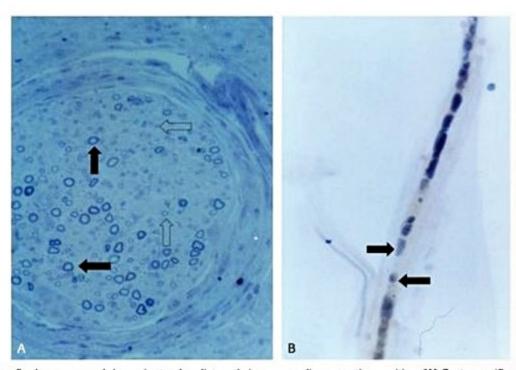


Figura 5. Fotomicrografia do nervo sural de paciente alcoolista crônico com polineuropatia sensitiva. (A) Corte semifino (1 mcm) demonstrando redução global do número de fibras mielinizadas grossas (seta cheia) e finas (seta vazia) (aumento 40x, azul de toluidina); (B) microdissecção de fibra única revelando formação de ovoides de mielina por degeneração axonal (setas) (aumento 20x, tetróxido de ósmio).
Fonte: Dra. Angelina M. M. Lino, Divisão de Clínica Neurológica do HCFMUSP.

ca de 20% têm neuropatias autonômica e somática combinadas.

Cegueira noturna

Os problemas de adaptação visual ao ambiente claro/escuro estão relacionados à transição patológica da visão fotópica (luz) para a escotópica (escuro) que é função dos cones e bastonetes, respectivamente, e que clinicamente pode apresentar cegueira noturna ou nictalopia²³. As doenças que comprometem esse processo podem ser hereditárias ou adquiridas, e entre essas, a deficiência de vitamina A é a causa mais comum nos indivíduos expostos a carências nutricionais.

Miopatia alcoólica

A miopatia alcóolica é detectada em 40 a 60% dos indivíduos que fazem uso abusivo do álcool¹. Classificada em formas aguda, crônica e subclínica (Quadro 5), as musculaturas cardíaca e esquelética podem ser afetadas em graus variáveis pelo álcool, podendo ou não haver superposição de miopatia hipocalêmica ou neuropatia periférica. No desencadeamento da miopatia alcoólica, ainda não são bem conhecidas as relações entre o estado nutricional e o padrão de ingestão, a duração da exposição, a quantidade ingerida e o tipo de álcool²⁴.

A miopatia alcoólica aguda ocorre pela ingestão episódica excessiva de etanol por um usuário crônico; há dor e edema muscular e pode afetar apenas um membro, um grupamento muscular ou todos os grupamentos musculares. Na maioria dos indivíduos, os sintomas e sinais são leves de tal modo que, com a suspensão do álcool, as cãibras se resolvem em até dois dias, o edema e as dores musculares melhoram em até duas semanas e a força muscular retorna ao estado pré-mórbido em 10 a 14 dias. As enzimas musculares creatinofosfoquinase (CPK), desidrogenase láctica (DHL) e mioglobina podem estar elevadas no soro. Particularmente, a CPK pode ser normal na internação, atingir o pico sérico do terceiro ao quinto dia e normalizar em uma ou duas semanas. Nos casos mais graves, a rabdomiólise pode ocorrer e provocar necrose tubular e falência renal. Os aspectos patológicos incluem necrose e desorganização das fibras musculares, variação no calibre das fibras, infiltrado inflamatório e agregados mitocondriais. Do ponto de vista fisiopatogênico, a miopatia aguda não está correlacionada com o efeito tóxico dos metabólitos (acetato e acetaldeído) ou a maioria dos índices nutricionais e aceita-se que a resposta imunológica contra o complexo acetaldeído-proteína, o aumento da produção de radicais livres, a modificação da atividade da Na⁺/K⁺ ATPase e a redução da contratilidade da actina-miosina contribuam para essas alterações.

A miopatia alcoólica crônica afeta cerca de 30 a 50% dos usuários crônicos de álcool, tem caráter progressivo, é indolor e acomete mais membros inferiores do que superiores. A associação de neuropatia pode ocorrer e tornar mais difícil o diagnóstico da miopatia. Geralmente, as alterações histológicas evidenciam atrofia seletiva das fibras tipo II (anaeróbica/glicolítica), ausência ou leve

atrofia das fibras tipo I (aeróbica/oxidativa), discreto aumento do colágeno, substituição gordurosa sem infiltrado inflamatório ou necrose e o grau de atrofia é proporcional à quantidade e ao tempo de exposição ao etanol¹.

Miopatia alcoólica subclínica, observada em até 50% dos alcoolistas, é um termo utilizado quando o paciente alcoolista apresenta concentrações séricas elevadas de CPK sem história clínica sugestiva de miopatia.

Na miopatia alcoólica hipocalêmica, o déficit motor grave se instala em horas a dias e sem dor, căibra ou edema. A diminuição da concentração sérica de potássio (K⁺) é provavelmente secundária a vômitos prolongados ou diarreia. A biópsia muscular revela infiltrado macrofágico, necrose e alterações vacuolares nas fibras. A imediata reposição de K⁺ reverte completamente essas alterações.

Manifestações combinadas

Pelagra

A deficiência de niacina ou do precursor (triptofano) em apresentação plena (pelagra) afeta a pele, o trato digestivo e os sistemas nervoso e hematopoético. Os sintomas e sinais neurológicos refletem graus variados de acometimento do SNC e SNP²⁵. A encefalopatia por deficiência de niacina (Figura 6), que pode ocorrer na ausência de outros sinais da pelagra, é uma síndrome cerebral aguda na qual há redução do nível de consciência com sinais extrapiramidais (tremor, rigidez plástica), sinais de frontalização (reflexos axiais da face, de preensão ou sucção exagerados) e finalmente coma. Convém ressaltar que manifestações de encefalopatia também podem ser observadas nas deficiências de tiamina e vitamina B12.

Síndrome de Strachan

A síndrome de Strachan é caracterizada por neuropatia óptica (ambliopia), neuropatia periférica dolorosa e dermatite orogenital²⁵. O acometimento ocular e de SNP não difere do já descrito e as manifestações mucocutâneas variam desde estômato-glossite, degeneração corneana até a clássica dermatite genital. O nutriente deficiente não é conhecido; porém, responde bem à reposição de vitaminas do complexo B.

Espectro da disfunção fetal alcoólica

É a anormalidade do desenvolvimento neuropsicomotor mais comum (incidência de 1-7/1.000 nascidos vivos) e potencialmente evitável. Decorrendo dos efeitos teratogênicos do álcool, manifesta-se com diversas anormalidades craniofaciais associadas a diferentes graus de anormalidades cognitivas, comportamentais e motoras. A recomendação atual é que o termo síndrome fetal alcoólica seja reservado apenas para os casos mais graves desse espectro clínico¹.

Intoxicação por metanol

A intoxicação por metanol acontece pelo uso de bebidas adulteradas, solventes, anticongelantes, removedo-

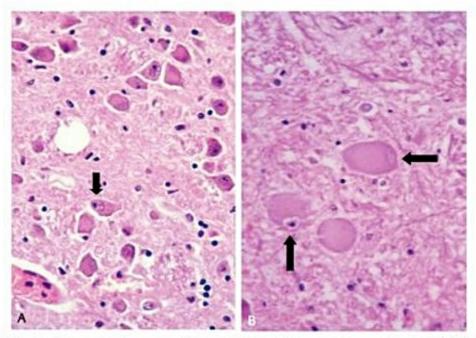


Figura 6. Pelagra. Neurônios do córtex cerebral em cromatólise central (setas); hematoxilina-eosina; 200x (A); 400x (B). Fonte: Imagens cedidas pelo Prof. Dr. Sérgio Rosemberg, disciplina de Neuropatologia; Departamento de Patologia da FMUSP.

res de tinta ou água de colônia. Quando ingerido, o metanol é rapidamente absorvido pelo trato gastrintestinal, atinge o pico sérico em 60 minutos. O catabolismo hepático é feito especialmente pela álcool-desidrogenase e aldeído-desidrogenase e gera intermediários tóxicos, formaldeído e ácido fórmico. A meia-vida plasmática do metanol é de três horas; porém, concomitante ao etanol pode se prolongar até 52 horas²⁶.

Os sintomas iniciais começam 12 a 24 horas após a ingestão e são náuseas, vômitos, vertigem, cefaleia e dores abdominais pela ação tóxica do próprio metanol. Depois surge acidose metabólica com ânion-gap aumentado (Quadro 7), alterações visuais (turvação, percepção de clarões, cegueira, papiledema, pupilas dilatadas e arreativas) e encefalopatia consequentes ao ácido fórmico. A cegueira ocorre com ingestão de 15 mL de metanol e doses de 70 a 100 mL são usualmente fatais.

O diagnóstico clínico presuntivo é feito pela história de alcoolismo associada a sintomas visuais agudos e acidose metabólica. A TC de crânio, idealmente a RM, pode mostrar lesões simétricas bilaterais que correspondem à necrose dos gânglios da base. Entretanto, o diagnóstico

Quadro 7. Diagnóstico diferencial da acidose metabólica com ânion-gap aumentado

Acidose láctica

Cetoacidose diabética

Uremia

Salicilatos

Etanol

Metanol

Etilenoglicol

Paraldeído definitivo requer a demonstração da concentração sérica elevada de metanol.

O tratamento da intoxicação por metanol está resumido no Quadro 8. O carvão ativado não é indicado por não adsorver o metanol nem o etilenoglicol; e derivados da ipeca são contraindicados. Resultados benéficos foram relatados com fomepizol que é um inibidor competitivo de longa ação da álcool-desidrogenase²⁶.

Diagnóstico e exames complementares

O diagnóstico dos distúrbios neurológicos nutricionais e relacionados ao álcool repousa na caracterização

Conduta terapêutica	Mecanismo
Etanol 0,6 g/kg parenteral ou enteral máximo de 10 g/hora no adulto	Competição pela via da álcooldesidrogenase Evitar a produção de: • Ácido fórmico a partir do metanol • Glicoaldeído e ácidos glicólico e glioxílico a partir do etilenoglicol
Bicarbonato de sódio	Correção da acidose metabólica
Hemodiálise	Remoção dos principais agentes e metabólitos tóxicos Indicações: ■ Metanol ingerido ≥ 30 mL ■ Concentração sérica do metanol ≥ 500 mg/L ■ Sintomas visuais e/ou mentais ■ Acidose metabólica refratária
Folato	Acelerar a transformação do ácido fórmico em dióxido de carbono e água
Tiamina e/ou piridoxina	Acelerar o metabolismo do ácido glioxílico na possibilidade de intoxicação pelo etilenoglicol

clínica das síndromes neurológicas descritas no contexto de consumo abusivo de álcool. Exames laboratoriais, de imagem e eletrofisiológicos auxiliam a corroborar o diagnóstico clínico.

Biomarcadores para uso do álcool. Na prática clínica, o volume corpuscular médio e as enzimas hepáticas GGT (gama-glutamyltransferase) e CDT (carbohydrate--deficient transferrin) têm sido utilizados como marcadores biológicos para doenças relacionadas ao uso do álcool. Entretanto, apresentam baixa sensibilidade em diferenciar usuários de não usuários; entre os usuários não discrimina os de uso leve daqueles que fazem uso excessivo, nem o uso episódico do crônico^{27,28}. Outros marcadores estão sendo estudados⁸.

Carência nutricional

O estado nutricional pode ser avaliado por métodos clínicos convencionais. A dosagem sérica de vitaminas deve ser analisada criteriosamente, pois a quantificação não é feita rotineiramente para a maioria delas e as manifestações neurológicas podem ocorrer na ausência de disfunções hematológicas e com concentrações séricas dentro da faixa de normalidade, nesse aspecto a simples avaliação do volume corpuscular médio e do índice de segmentação de neutrófilos pode ser útil. Os testes para diagnóstico de deficiência de B12 são quantificações da cobalamina total, de ácido metilmalônico e homocisteína como índices funcionais, e de holotranscobalamina como medida da fração metabolicamente ativa. A holotranscobalamina é o marcador mais sensível da deficiência de cobalamina. Cada um desses testes tem limitações e não podem ser considerados marcadores confiáveis do acometimento nervoso29. A concentração sérica da tiamina não é um marcador adequado da quantidade ingerida ou dos estoques corpóreos. A diferença de atividade da transcetolase eritrocitária pré e pós-exposição ao difosfato de tiamina indica a deficiência de tiamina, porém a disponibilidade desse exame é restrita.

Métodos de imagem

A TC de crânio é geralmente normal nas doenças nutricionais ou pode estar alterada quando se consideram outras doenças neurológicas associadas ao alcoolismo como AVE ou hematomas durais, traumáticos ou espontâneos. A RM é sensível para demonstrar o processo de desmielinização que aparece como áreas hipointensas nas sequências pesadas em T1, hiperintensas em T2 e não realçam após injeção de gadolíneo. Para que esse exame auxilie no diagnóstico específico, deve-se considerar a distribuição anatômica das lesões em associação aos dados clínicos.

Líquido cefalorraquidiano

Costumeiramente é normal ou mostra leve aumento da proteína sem pleocitose. A pleocitose ou proteína acima de 100 mg/dL pode sugerir outro fator complicador que deverá ser investigado.

Testes eletrofisiológicos

O estudo eletroneuromiográfico (ENMG) pode caracterizar a neuropatia, miopatia ou ambas. Especificamente, quanto às manifestações neuropáticas, as alterações eletroneurográficas são compatíveis com degeneração axonal distal das fibras nervosas sensitivas e motoras. Rotineiramente, a ENMG em um paciente com manifestações neurológicas típicas de polineuropatia predominantemente sensitiva não acrescenta nenhuma informação; portanto, recomenda-se que esse exame seja feito nos pacientes com manifestações atípicas ou com possibilidade de outro distúrbio neuromuscular associado. O eletroencefalograma não permite diagnóstico da doença carencial associada e pode ser feito em situações especiais, principalmente quando houver crises epilépticas ou quando houver rebaixamento de nível de consciência sem causa identificada.

Avaliações histológicas

As biópsias de músculo e/ou nervo mostram alterações inespecíficas e não auxiliam no diagnóstico, por isso são só indicadas nos pacientes com manifestações atípicas para investigação de outras etiologias associadas.

Tratamento

Medidas gerais

No uso abusivo do álcool, o tratamento baseia-se no conhecimento de que o consumo e o metabolismo do álcool provocam efeitos lesivos sobre o figado, disfunção do metabolismo e alterações no estado nutricional.

Abstinência ao álcool é a pedra angular do tratamento e pode ser necessário suporte especializado em virtude das dependências física e psíquica². Paralelamente deve-se fornecer suporte nutricional adequado com correção das eventuais carências nutricionais específicas, quando essas foram identificadas e a utilização de medicações sintomáticas, por exemplo, para convulsão, parestesias ou dor não difere da empregada para outras etiologias. As condutas clínicas para AVE e hematomas durais não diferem das aplicadas a pacientes não alcoólatras. Outras recomendações foram citadas juntamente com as apresentações clínicas e as medidas de reabilitação física devem ser precocemente instituídas.

Deficiências vitamínicas

As deficiências nutricionais podem potencializar o efeito tóxico do álcool. Por outro lado, a reposição adequada não previne os efeitos tóxicos diretos do álcool, assim reforçando que a cessação da ingestão alcoólica deve ocorrer paralelamente à correção nutricional. O Quadro

9 mostra as manifestações neurológicas com vitaminas mais comumente associadas. As Tabelas 2 e 3 apresentam as necessidades diárias de vitaminas e as doses farmacológicas, respectivamente.

Tiamina (vitamina B1) é o principal determinante das complicações neurológicas do alcoolismo. A reserva corpórea de tiamina varia de 30 a 50 mg e qualquer condição de má nutrição que persista por mais de 3 semanas leva à depleção¹². A deficiência aguda é considerada uma emergência médica e a pronta reposição evita a progressão da doença e recupera as lesões que ainda não atingiram o estágio de irreversibilidade. É importante lembrar que o magnésio é um cofator em muitas vias enzimáticas tiamina-dependentes e a deficiência deve ser avaliada e corrigida.

Com o tratamento, a recuperação da EW se inicia horas após a primeira administração de tiamina, as anormalidades oculares melhoram completamente em uma a duas semanas e o nistagmo pode persistir por vários meses. Cerca de 40% dos pacientes se recuperam totalmente da ataxia e 60% apresentam graus variáveis de sequelas neurológicas. Se a EW não for tratada, a taxa de mortalidade varia de 10 a 20%. A síndrome de Korsakoff requer longo tempo de reposição vitamínica, porém 25% não apresentam recuperação e 20% se recuperam totalmente em vários meses. Como trabalhos recentes demonstraram que reposição intravenosa de 100 a 250 mg de tia-

Quadro 9. Doenças neurológicas nutricionais relacionadas ao Síndrome neurológica Principal nutriente deficitário Sistema nervoso central Estado confusional/ Tiamina, cobalamina, niacina encefalopatia Encefalopatia de Wernicke Tiamina Psicose de Korsakoff Tiamina Degeneração combinada Cobalamina, folato subaguda da medula Doença dos sistemas Niacina, vitamina E combinados Neuropatia óptica Cobalamina, tiamina, riboflavina Sistema nervoso periférico Polineuropatia sensitiva/ Tiamina, piridoxina, ácido sensitivomotora pantotênico, cobalamina, riboflavina, biotina Cegueira noturna (nictalopia) Vitamina A Manifestações de provável etiologia nutricional Degeneração cerebelar ? tiamina alcoólica Degeneração espinocerebelar ? vitamina E Doença de Marchiafava-? tiamina -Bignami ?: desconhecido ou duvidoso.

mina não evitou a morte nem preveniu o aparecimento da síndrome de Korsakoff em 56 a 84% dos pacientes com EW, atualmente recomenda-se que essa reposição seja feita com doses elevadas (Tabela 3)30. Apesar de a duração total do tratamento não estar definida, recomenda-se que seja mantida a reposição via oral até que os déficits estejam estáveis e não se note qualquer nova melhora clínica. No caso da neuropatia periférica, o tempo de tratamento é longo já que a regeneração das fibras nervosas é lenta e pode se estender além de 12 meses²⁵.

Deficiência de riboflavina (vitamina B2) isolada é rara e dificilmente reconhecida já que os sintomas são compartilhados por outras vitaminas desse grupo; a recomendação é suprir a necessidade diária de 5 a 10 mg³¹.

A deficiência nutricional isolada de piridoxina é rara; entretanto, drogas como isoniazida, penicilamina, cicloserina e hidralazina provocam redução das concentrações séricas dessa vitamina e aumentam o risco da deficiência nutricional. Após variável período de uso, doses superiores a 117 mg/dia foram associadas a manifestações tóxicas que são representadas por afecção do SNP que é idêntica à da deficiência³².

Cobalamina (vitamina B12) também é uma importante vitamina para a função do SNC e SNP. Na mielopatia por carência de B12, a melhora clínica mais importante é observada após o terceiro mês de tratamento e convém ressaltar que a administração de folato sem vitamina B12 pode piorar as lesões medulares. Na maioria dos casos, a recuperação mais expressiva ocorre durante os primeiros seis meses e que após um ano ou mais essa melhora é mais lenta; nos casos com longa evolução antes da instituição do tratamento consegue-se apenas impedir a progressão. O fator mais importante a determinar uma resposta clínica é a duração dos sintomas e sinais antes do início do tratamento. Idade, sexo e grau de anemia não se correlacionam à recuperação clínica. A forma de tratamento da neuropatia óptica, neuropatia periférica e encefalopatia segue a mesma orientação para a mielopatia.

Vitamina	Necessidade diária
Complexo B	
Tiamina (B1)	1,1-1,2 mg
Riboflavina (B2)	1,1-1,3 mg
Niacina	14-16 mg
Piridoxina (B6)	1,3 mg
Folato	400 g
Cobalamina (B12)	2-3 g
Ácido pantotênico	5 mg
Biotina	30 g
Vitaminas lipossolúveis	
A (como retinol)	800-1.000 mcg
E (como alfatocoferol)	15 mg

Vitamina	Dose sugerida	Indicação	Toxicidade
Fiamina .	200-500 mg, IV, 3x/dia, por 2-3 dias, seguido por 250 mg, IV, 1x/dia, por 3-5 dias (infusões com duração de 30 minutos, diluído em 50-100 mL de SF) Depois, manutenção com 100 mg, VO, 3x/dia, até alta hospitalar Repor magnésio, se necessário Após a alta 100-300 mg, VO, por tempo indefinido	Wernicke/Korsakoff	-
	40-50 mg/dia, VO	Neuropatia óptica Neuropatia somática Degeneração cerebelar	•
Cobalamina	1.000 mg, IM diariamente na 1ª semana; semanalmente no 1º mês; mensalmente por 6-12 meses	Degeneração combinada subaguda da medula* Neuropatia periférica Encefalopatia* Neuropatia óptica	-
Niacina	50 mg, VO, até 10x, 1º dia ou 25 mg, IV, 2 ou mais vezes manutenção VO, 14-16 mg	Encefalopatia aguda Neuropatia periférica	>2 g/dia
Piridoxina	50 mg/dia, VO	Neuropatia periférica	> 117 mg/dia
/itamina A	2 mg/dia, VO	Cegueira noturna	10 mg/dia
/itamina E	400 mg/dia, VO	Degeneração espinocerebelar	-

Alguns autores citam que a deficiência de ácido fólico pode ser causa de polineuropatia e distúrbios neuropsiquiátricos e contribuir para a degeneração combinada subaguda da medula. Nos casos de deficiência nutricional grave, a reposição deverá ser considerada e feita em associação com a vitamina B12, pois a reposição isolada pode agravar as lesões medulares^{25,31}.

Em relação à deficiência de niacina (ácido nicotínico), os sintomas cutâneos, do SNC e sialorreia desaparecem ou melhoram em 24 horas da administração. Caso isso não seja observado, recomenda-se a administração de outras vitaminas que possam gerar manifestações clínicas semelhantes (tiamina, piridoxina e B12).

A carência de ácido pantotênico pode gerar sintomas inespecíficos (cefaleia, distúrbio do sono, flatulência), neuromusculares (fadiga, cāibras abdominais, polineuropatia predominantemente sensitiva) e insuficiência adrenocortical³¹. Esse nutriente existe amplamente em todos os alimentos o que torna rara a deficiência isolada.

A biotina é uma vitamina do complexo B sintetizada pelas bactérias intestinais por isso a deficiência é rara. Entretanto, no caso de má absorção, os sintomas da deficiência podem surgir (dermatite esfoliativa, neuropatia periférica, dores musculares, alopecia, anorexia)³¹.

A reposição da vitamina A deve ser feita de forma cautelosa pela dificuldade de quantificar a concentração tecidual, além disso, altas doses de vitamina A são tóxicas e o álcool potencializa a toxicidade (cefaleia, papiledema, lesões cutâneas)³³. Assim, devem ser usadas doses pequenas de vitamina A se o paciente mantém a ingestão alcoólica ou usa outras drogas. O betacaroteno é menos lesivo; entretanto, pode ser tóxico para os indivíduos que mantém a ingestão alcoólica e ainda estar associado à maior incidência de câncer pulmonar em fumantes³⁴. As reposições de zinco e magnésio são indicadas aos pacientes sintomáticos e com concentrações séricas baixas desses íons.

As grandes doses orais de vitamina E (alfatocoferol) cessam a progressão da agressão e a melhora funcional pode ocorrer com reabilitação física²⁵.

Redução do estresse oxidativo

Substâncias antioxidantes, como vitamina E, glutationa, cisteína, S-adenosilmetionina e mistura de fosfatidilcolinas, foram testadas apenas na doença hepática e os efeitos benéficos em humanos são controversos³⁵. As substâncias antioxidantes nas complicações neurológicas nutricionais não encontram respaldo já que o benefício não foi comprovado em outras doenças neurológicas, como doença de Parkinson, doença de Alzheimer e neuropatia diabética.

Considerações finais

No alcoolismo, as complicações neurológicas refletem a ação combinada de efeitos tóxicos (etanol e metabólitos), disfunção hepática (quando presente) e carência nutricional. As vitaminas, particularmente as do complexo B, são os principais nutrientes, que quando em carência, determinam o acometimento do sistema nervoso.

Além da cessação do consumo do álcool, a reposição vitamínica deve ser precoce, com os nutrientes mais comumente responsáveis pelas manifestações neurológicas e mantidos por seis a 12 meses, ou mais, conforme a necessidade clínica. No alcoolista, não se pode negligenciar a propensão a traumatismos cranianos e AVE. Convul-

sões, dores e parestesias têm tratamento sintomático específico que deve ser instituído quando necessário e os procedimentos de reabilitação física devem ser iniciados precocemente. Nas Figuras 7 e 8, são apresentadas as sugestões de diagnósticos e condutas iniciais a serem tomadas frente ao paciente alcoolista com sinais e sintomas de acometimento do sistema nervoso.

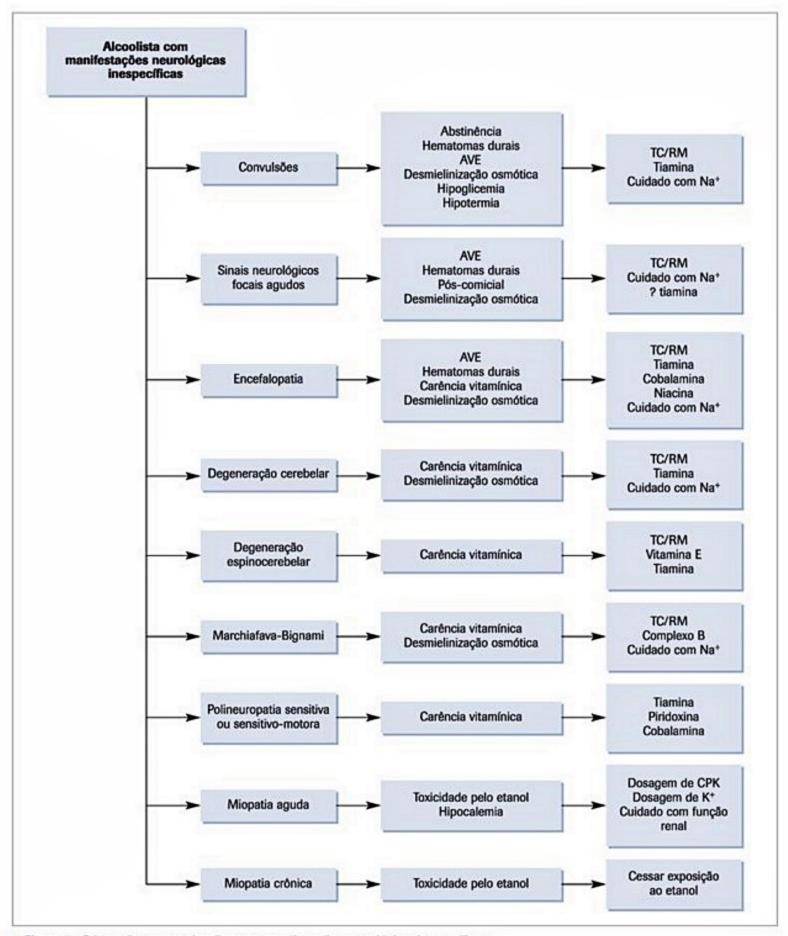


Figura 7. Orientações para o alcoolista com manifestações neurológicas inespecíficas.
AVE: acidente vascular encefálico; TC: tomografia de crânio; RM: ressonância magnética; Na*: sódio; CPK: creatinofosfoquinase; K*: potássio; ?: duvidoso.

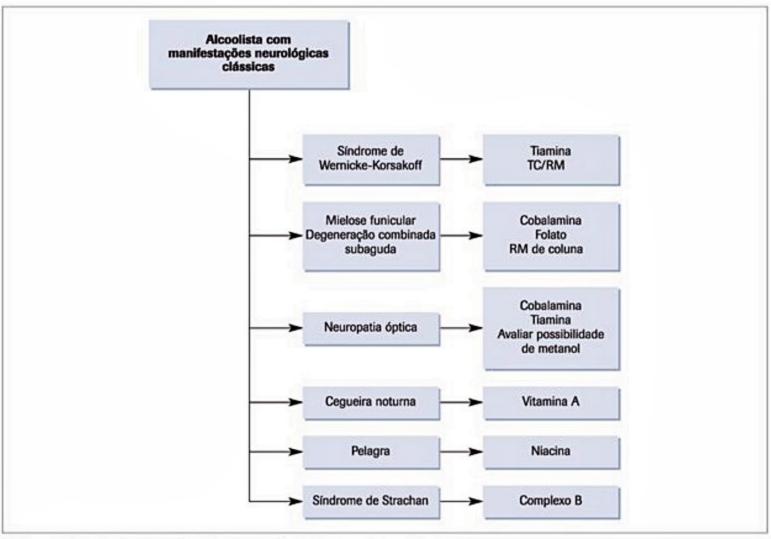


Figura 8. Orientações para o alcoolista com manifestações neurológicas clássicas.

TC: tomografia de crânio; RM: ressonância magnética.

Referências bibliográficas

- de la Monte SM, Kril JJ. Human alcohol-related neuropathology. Acta Neuropathol. 2014;127:71-90.
- pathol. 2014;127:71-90.
 Welch KA. Neurological complications of alcohol and misuse of drugs. Pract Neurol. 2011;11:206-19.
- World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2014. Disponível em: www.who.int [Acessado em 13 mar 2015].
- National Institute of Health. Alcohol facts and statistics. Disponível em: www. niaa.nih.gov [Acessado em 13 mar 2015].
- Brasil, Ministério da Saúde. Disponível em: \\datasus.gov.br [Acessado em 13 mar 2015].
- 6. Zakhari S. Alcohol metabolismo and epigenetic changes. Alcohol Res. 2013;35:6-
- Addolorato G, Capistro E, Greco AV, Stefanini GF, Gasbarrini G. Influence of chronic alcohol abuse on body weight and energy metabolism: is excess ethanol consumption risk factor for obesity or malnutrition? J Int Med. 1998;244:387-95.
- Gika HG, Wilson JD. Global metabolic profiling for the study of alcohol-related disorders. Bioanalysis. 2014;6:59-77.
- Lucas DL, Brown RA, Wassef M, Giles TD. Alcohol and the cardiovascular system. J Am Coll Cardiol. 2005;45:1916-24.
- Gonzáles-Reimers E, Santolaria-Fernández F, Martin-Gonzáles MC, Fernández-Rodrígues CM, Quintero-Platt G. Alcoholism: a systemic proinflammatory condition. World J Gastroenterol. 2014;20:14660-71.
- Iyer-Eimerbrink PA, Nurnberger JI Jr. Genetics of alcoholism. Curr Psychiatry Rep. 2014;16:518-29.
- Manzo G, De Gennaro A, Cozzolino A, Serino A, Fenza G. Manto A. MR imaging findings in alcoholic and nonalcoholic acute Wernicke's encefalopathy: a review. Biomed Res Int. 2014;2014:ID503596.
- Donnadieu-Rigole H, Daien V, Blanc D, Michau D, Villain M, Nalpas B, et al. The prevalence of optic neuropathy in alcoholic patients – a pilot study. Alcohol Clin Exp Res. 2014;38:2034-8.
- Luo J. Effects of ethanol on the cerebellum: advances and prospects. Cerebelum. 2015;14:383-5.

- Hillborn M, Saloheimo P, Fujioka S, Wszolek ZK, Juvela S, Leone M. Diagnosis and management of Marchiafava-Bignami disease: a review of CT/MRI confirmed cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85:168-73.
- Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a sistematic review. Eur J Neurol. 2014;21:1443-50.
- Kumar S, Fowler M, Gonzales-Toledo E, Jaffe SL. Central pontine myelinolysis, an update. Neurol Res. 2006;28:360-6.
- Guiraud V, Bem Amor J, Mas J-L, Touzé E. Triggers of ischemic stroke. Stroke. 2010;41:2669-77.
- Hillbom M, Numminen H, Juvela S. Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke. Stroke. 1999;30:2307-12.
- deRoux SJ, Sgarlato A. Subdural hemorrhage, a retrospective review with enphasis on a cohort of alcoholics. J Forensic Sci. 2015;60(5):1224-8.
- Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities. Br J Clin Pharmacol. 2011;73:348-62.
- Behse F, Buchthal F. Alcoholic neuropathy: clinical, electrophysiological, and biopsy findings. Ann Neurol. 1977;2:95-110.
- Petzold A, Plant GT. Clinical disorders affecting mesopic vision. Ophthal Physiol Opt. 2006;26:326-41.
- 24. George KK, Pourmand R. Toxic myopathies. Neurol Clin. 1997;15:711-30.
- Saperstein DS, Barohn RJ. Polyneuropathy caused by nutritional and vitamin deficiency. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. Peripheral Neuropathy. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. pp.2051-62.
- Fujita M, Tsuruta R, Wakatsuki J, Takeuchi H, Oda Y, Kawamura Y, et al. Methanol intoxication: differential diagnosis from anion gap-increased acidosis. Internal Medicine. 2004;43:750-4.
- Neumann T, Spies C. Use of biomarkers for alcohol use disorders in clinical practice. Addiction. 2003;98(Suppl 2):81-91.
- Hock B, Schwarz M, Domke I, Grunert VP, Wuertemberger M, Schiemann U, et al. Validity of carbohydate-deficient transferrin (%CDT), garna-glutamyltransferase (garna-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. Addiction. 2005;100:1477-86.
- Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. Blood. 2007;21:113-30.

- 30. Thoomson AD, Gerrini I, Marshall EJ. The evolution and treatment of Korsa-
- koff's syndrome. Neuropsychol. 2012;22:81-92.
 31. Marcus R, Coulston AM. Water-soluble vitamins. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of ther-
- apeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. pp.1753-71.

 32. Herskovitz S, Schaumburg HH. Neuropathy caused by drugs. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. Peripheral Neuropathy. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. pp.2553-83.
- 33. Marcus R, Coulston AM. Fat-soluble vitamins. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. pp.1773-91.
- 34. Albanês D, Heinonen OP, Taylor PR, Virtamo J, Edwards BK, Rautalahti M, et al. Alpha-tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in Alpha-tocopherol and beta-carotene Cancer Prevention Study: effects of baseline characteristics and study compliance. J Natl Cancer Institute. 1996;88:1560-
- 35. Mato JM, Câmara J, Fernandez de Paz J, Caballería L, Coll S, Caballero A, et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multi center clinical trial. J Hepatology. 1999;30:1081-9.

Distúrbios do Sistema Nervoso Autonômico

Daniel Ciampi de Andrade Fernanda Valerio da Silva

SUMÁRIO

Introdução, 483

Organização dos sistemas, 484

Via eferente, 484

Via aferente, 485

Principais ações efetoras a ativação dos SNNV simpático

e parassimpático, 486

Neurotransmissores, 486

Avaliação do doente com acometimento do SNNV, 487

Investigação de acometimento do SNNV, 487

Exame físico do sistema nervoso neurovegetativo, 488

Testes de função neurovegetativa, 488

Avaliação do acometimento de outros sistemas, 488

Síndromes clínicas caracterizadas pelo acometimento localizado

Doenças associadas às alterações do SNNV, 491

Alterações da tolerância ortostática, 491

Neuropatias periféricas autonômicas, 494

Tratamento sintomático da neuropatia autonômica, 499

Hipotensão ortostática, 499

Disfunção autonômica gastrintestinal, 500

Neuropatia autonômica genital, 500

Disfunção autonômica do trato urinário, 500

Hiperidrose, 500

Considerações finais, 501

Referências bibliográficas, 501

Introdução

O cérebro recebe constantemente informações relacionadas aos meios externo e interno. Para que um indivíduo possa escolher a melhor resposta comportamental em determinada situação, ele precisa integrar informações provenientes desses dois meios. O hipotálamo realiza a interface entre o meio interno e as áreas de associação multimodais corticais, que recebem informações externas por diferentes modalidades sensoriais (gustação, audição, tato, visão e olfato). Além de receber essas informações, o hipotálamo também exerce função reguladora sobre esses mesmos processos. Realiza esse controle agindo sobre três principais sistemas: o sistema endocrinológico, o sistema nervoso neurovegetativo (SNNV) e um sistema ainda pouco compreendido, relacionado à motivação e ao comportamento.

O SNNV se relaciona com os sistemas motor e sensorial visceral e possui três componentes diferentes: os sistemas nervoso simpático, parassimpático e entérico. Os SNNV simpático e parassimpático agem sobre as glândulas exócrinas, a musculatura lisa e o músculo cardíaco, recebendo aferências relacionadas a essas estruturas. Recebem as informações por meio dos nervos sensitivos associados a nervos espinais e cranianos. Suas vias eferentes são compostas por neurônios motores viscerais pós-ganglionares. Os sistemas simpático e parassimpático influenciam o trato gastrintestinal. No entanto, o controle mais amplo é exercido pelo sistema nervoso entérico que modula os reflexos digestivos.

O SNNV inerva todos os órgãos do corpo; Galeno sugeriu que ele criava uma "simpatia" entre essas partes. O fisiologista Walter B. Cannon foi o primeiro a sugerir que os sistemas nervosos simpático e parassimpático possuíam efeitos diferentes. Ele propunha que o sistema parassimpático estaria relacionado a "descansar e digerir", mantendo a frequência cardíaca basal, a respiração e o metabolismo sob condições normais. O sistema simpático, por sua vez, estaria relacionado a reações de emergência, do tipo "fuga e luta". Nessas condições, haveria necessidade de respostas rápidas às mudanças bruscas dos meios interno e externo, como aumento do ritmo cardíaco, melhor perfusão periférica, mudanças na perfusão de glândulas exócrinas e sudoríparas, maior mobilização de glicose pelo fígado, ativação de musculatura ocular e piloereção. Langley foi o primeiro a propor o termo sistema autonômico e foi quem propôs a divisão entre simpática, parassimpático e entérico. O conceito mais atual é que ambos os sistemas exercem funções em paralelo, interagindo entre si e com o sistema motor somático, com a finalidade de adaptar o indivíduo ao meio e responder às necessidades comportamentais dinâmicas¹, e o termo neurovegetativo é utilizado preferencialmente sobre o termo autonômico, pois ilustra de forma mais clara e direta a função deste sistema.

Organização dos sistemas

Via eferente

Os sistemas nervosos simpático e parassimpático possuem uma via de resposta efetora semelhante. Ambos possuem um neurônio localizado dentro do neuroeixo denominado pré-ganglionar. Esse neurônio se comunica com outro neurônio que possui o corpo celular localizado fora do neuroeixo, em estruturas denominadas gânglios neurovegetativos. Este último neurônio é denominado pós-ganglionar (Figura 1).

O sistema motor somático possui terminações nervosas altamente especializadas, como a placa neural. Já o SNNV possui terminações nervosas não especializadas, com grande quantidade de ramificações. Essas terminações estimulam os órgãos-alvo de uma maneira difusa, de forma que uma quantidade relativamente pequena de neurônios motores viscerais é capaz de controlar uma grande massa de músculo liso e tecido glandular.

O SNNV simpático se localiza predominantemente nos segmentos torácicos e lombares altos da medula espinal (Figura 1). Nesses segmentos, a substância cinzenta medular possui uma coluna suplementar, chamada coluna intermédio-lateral. É formada pelo conjunto de corpos celulares dos neurônios pré-ganglionares. Seus axônios deixam a medula espinal por meio da raiz ventral, junto com os axônios motores somáticos. Após a saída, os ramos de fibras simpáticas se individualizam e formam o ramo branco. Esse grupo de fibras mielinizadas se dirige ao gânglio neurovegetativo, para realizar sinapse com os neurônios pós-ganglionares. Após a chegada ao gânglio neurovegetativo, o neurônio pós-ganglionar emite seu axônio que dá origem ao ramo cinza. O ramo cinza é formado por fibras pouco mielinizadas e se une novamente a nervos mistos durante o trajeto até o órgão-alvo (Figura 2).

Os gânglios neurovegetativos do SNNV simpático se localizam em duas cadeias, a simpática e a pré-vertebral. A cadeia simpática é formada por gânglios organizados de forma longitudinal, ao lado das medulas torácica e lombar alta. Esses gânglios são interligados entre si e fornecem inervação simpática para órgãos torácicos e abdominais. As fibras para o pescoço e a cabeça fazem sinap-

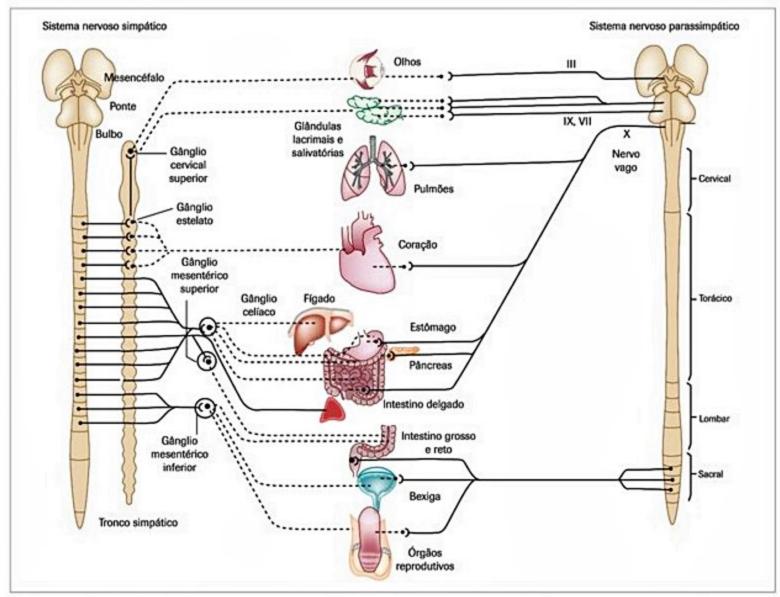


Figura 1. Organização dos sistemas nervosos neurovegetativos simpático e parassimpático. Os algarismos romanos representam os nervos cranianos implicados em cada função.

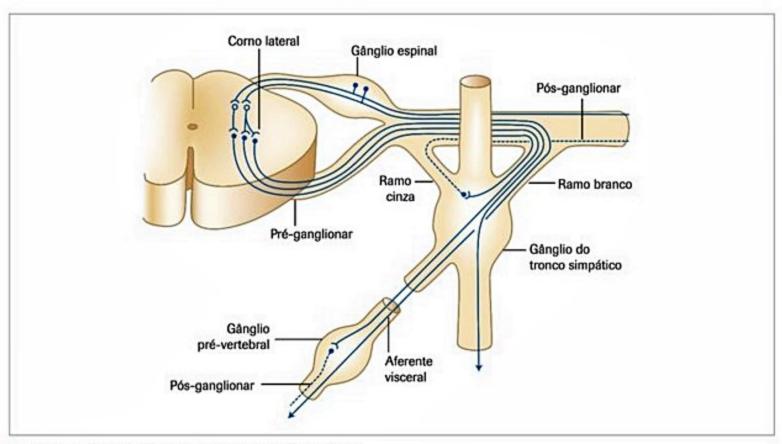


Figura 2. Vias autonômicas periféricas pré e pós-ganglionares.

se no gânglio cervical superior. Alguns ramos brancos não fazem sinapse na cadeia simpática. Eles atravessam essa estrutura e prosseguem até atingir os gânglios pré-vertebrais (gânglio celíaco e mesentéricos superior e inferior). Fornecem inervação simpática para intestino, rins, pâncreas, figado, bexiga, genitália e medula adrenal. No SNNV simpático, existe grande difusão do estímulo. Um neurônio pré-ganglionar pode estimular neurônios pós-ganglionares na proporção de até 1:10. Essa difusão intensa do sinal é congruente com as funções do SNNV simpático que, em geral, é ativado de forma sistêmica e global.

Os neurônios pré-ganglionares do SNNV parassimpático estão localizados no tronco encefálico e na medula espinal em níveis sacrais (S2, 3 e 4). No tronco encefálico, há o núcleo de Edinger-Westphal, núcleo salivar superior e inferior, núcleo ambíguo e núcleo dorsal do vago. Seus axônios deixam o neuroeixo junto às fibras do III, VII, IX e X pares cranianos. Realizam sinapse com o neurônio pós-ganglionar no gânglio ciliar, pterigopalatino, submandibular e ótico. Axônios dos neurônios pré--ganglionares oriundos do núcleo dorsal do vago seguem formando o nervo vago e se dirigem aos órgãos-alvo localizados na cavidade torácica e abdominal (estômago, figado, pâncreas, vesícula e intestino proximal). Fibras do núcleo ambíguo atingem os órgãos-alvo através do X nervo (coração, vias aéreas e esôfago). Na medula sacral, os neurônios pré-ganglionares se localizam na coluna intermédio-lateral da substância cinzenta medular, da mesma forma que os neurônios simpáticos em níveis lombares altos e torácicos. Seus axônios deixam a medula sacral através das raízes ventrais, junto às fibras motoras somáticas, e dão origem ao nervo pélvico. Este atinge o plexo gangliônico pélvico e inerva a genitália externa, o cólon descendente e a bexiga.

Os neurônios pré-ganglionares parassimpáticos possuem axônios longos. Isso ocorre porque o SNNV parassimpático não possui uma cadeia de gânglios como o simpático. Seus gânglios são localizados na periferia, próximos aos órgãos-alvo e, muitas vezes, até mesmo embebidos nas paredes dessas estruturas. Diferentemente do SNNV simpático, o parassimpático é mais localizado e possui difusão menos intensa da resposta. A relação entre neurônios pré e pós-ganglionares é de 1:3.

O SNNV entérico se estende do esôfago até o reto e regula as funções do trato gastrintestinal, do pâncreas e da vesícula. Controla a tensão na parede dessas estruturas e o ambiente químico do lúmen intestinal. É formado pelo plexo mioentérico de Auerbach e submucoso de Meissner. Possui uma quantidade muito grande de neurônios, com quase 100 milhões de células, a mesma quantidade da medula espinal. O SNNV entérico possui um funcionamento relativamente independente. Recebe pouca influência dos SNNV simpático e parassimpático, que possuem um papel modulador mais ativo somente nas porções mais proximais do trato digestivo, especificamente no esôfago e estômago^{1,2}.

Via aferente

O SNNV pode ser estimulado a partir de diferentes vias. Estímulos nocivos somáticos, como a picada de um inseto, ativam neurônios simpáticos localmente, provocando a vasoconstrição no território da lesão. A ativação das vias de dor leva o estímulo até o bulbo ventrolateral rostral através do trato espinotalâmico. Esses impulsos ativam o SNNV simpático difusamente, causando aumento da frequência cardíaca, pressão arterial (PA) e aumento da perfusão sanguínea periférica.

Informações sensitivas viscerais provindas da cavidade abdominal e torácica (nervo vago), da cabeça e pescoço (nervo glossofaríngeo) e sensibilidade gustatória (nervo facial) convergem para o núcleo do trato solitário. Dessa estrutura, três tipos de resposta podem ser gerados:

- Pode haver ativação direta de neurônios pré-ganglionares na medula torácica.
- Pode ocorrer a ativação de centros celulares na formação reticular no bulbo lateral, levando à integração de reflexos mais complexos, como vômito e mudança de ritmo respiratório.
- Finalmente, o estímulo recebido pelo núcleo do trato solitário pode dar origem a estímulos que atinjam estruturas relacionadas a modificações do comportamento do indivíduo, como a amígdala, o hipotálamo e o córtex cerebral.

Dessa forma, o SNNV desenvolve duas grandes funções: fornecedor de informações do meio interno, da periferia até centros superiores, e executor de respostas que visam a adaptar o meio interno de acordo com as necessidades comportamentais do indivíduo.

Principais ações efetoras a ativação dos SNNV simpático e parassimpático

- O Quadro 1 descreve a resposta de órgãos-alvo periféricos à ativação dos dois sistemas. De maneira geral é possível notar:
- A maioria dos tecidos alvo reage predominantemente a somente um dos sistemas nervosos neurovegetativos. Respostas opostas à atividade de neurônios parassimpáticos e simpáticos são exceção à regra.
- Alguns poucos órgãos-alvo respondem à atividade de ambos os SNNV (p. ex., íris, coração, bexiga urinária).
- A maioria das respostas é excitatória: a inibição é incomum (como relaxamento de um músculo, diminuição de secreção).

Neurotransmissores

O SNNV utiliza diversos tipos de neurotransmissores (Quadro 2 e Figura 3). A sinapse no gânglio utiliza acetilcolina com receptores nicotínicos, tanto no SNNV simpático como no parassimpático. Neuropeptídeos como a substância P e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina modulam essa sinapse. A sinapse no órgão-alvo é feita com noradrenalina e adenosina-trifosfato no SNNV simpático e acetilcolina com receptores muscarínicos no

Órgão e sistema	Ativação do SNNV simpático	Ativação do SNNV parassimpático Decréscimo da frequência cardíaca e da contratilidade (somente átrio)	
Músculo estriado cardíaco	Aumento de frequência cardíaca e da contratilidade (átrios e ventrículos)		
Vasos sanguíneos ■ Artérias - Na pele de tronco e membros - Na pele e mucosa da face - Em território visceral - Coronárias - Tecido erétil (pênis e clitóris) - Crânio ■ Veias	Vasoconstrição Vasoconstrição Vasoconstrição Vasoconstrição Vasoconstrição Vasoconstrição Vasoconstrição	Ausente Vasodilatação Vasodilatação Vasodilatação Ausente	
rato gastrintestinal Músculo longitudinal e circular Esfíncteres Diminuição da motilidade Contração		Aumento da motilidade Relaxamento	
Rim Células justaglomerulares Túbulos Liberação de renina Aumento reabsorção de sódio		Ausente Ausente	
Bexiga urinária Músculo detrusor Esfíncter urinário interno Uretra	Relaxamento Contração Contração	Contração Ausente Relaxamento	
Órgãos reprodutores ■ Próstata e vesícula seminal ■ Útero	Contração Contração ou relaxamento (depende do estado hormonal)	Ausente Ausente	

Órgão e sistema	Ativação do SNNV simpático	Ativação do SNNV parassimpático
Olhos Músculo dilatador da pupila Músculo esfíncter da pupila Músculo ciliar Músculo tarsal Músculo orbital	Contração (midríase) Ausente Contração (elevação da pálpebra) Contração (protusão do olho)	Ausente Contração (miose) Contração (acomodação) Ausente Ausente
Músculos traqueobrônquicos	úsculos traqueobrônquicos Relaxamento (em especial pela circulação de adrenalina) Contração	Contração
Músculos piloeletores	Contração	0
Glândulas exócrinas Salivares Lacrimal Nasofaríngeas Brônquicas Sudoríparas Digestivas (estômago e pâncreas) Mucosa (intestinos delgado e grosso)	Pouca secreção serosa (somente a submandibular) Ausente Secreção Secreção Secreção (ativação colinérgica) Diminuição da secreção ou 0 Diminuição da secreção ou reabsorção	Abundante secreção serosa Secreção Ausente Secreção Secreção (em especial no intestino grosso)
Glåndula pineal	Aumento da síntese de melatonina	Ausente
Metabolismo Figado Células adiposas Células beta nas ilhotas pancreáticas Células alfa nas ilhotas pancreáticas	Glicogenólise e gliconeogênese Lipólise Diminuição da secreção de insulina Secreção de glucagon	Ausente Ausente Secreção de insulina Ausente
Medula adrenal	Secreção de adrenalina e noradrenalina	Ausente
Tecido linfoide	Depressão da resposta imune	Ausente

Sistema	Neurônio	Neurotransmissor	Coneurotransmissor
Parassimpático	Pré-ganglionar Pós-ganglionar	ACh ACh	VIP e/ou NO
Simpático	Pré-ganglionar Pós-ganglionar	ACh NA ACh (glândulas sudoríparas)	ATP e/ou NPY VIP e/ou NO

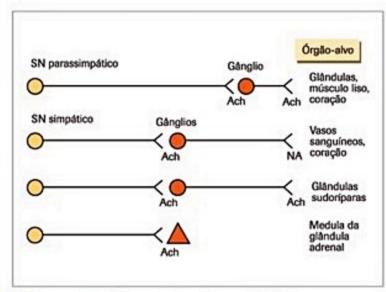


Figura 3. Principais neurotransmissores do SNNV.

parassimpático. Uma exceção é a acetilcolina como neurotransmissor na estimulação das glândulas sudoríparas realizada pelo SNNV simpático^{1,2}.

Avaliação do doente com acometimento do SNNV

Investigação de acometimento do SNNV

Em um doente com suspeita de doença do SNNV, os objetivos da investigação incluem: avaliar se a função autonômica e normal ou não; quantificar o grau de disfunção e tipo (sudomotor, adrenérgico, cardiovagal); avaliar a distribuição e o sítio da lesão autonômica (pré ou pós-ganglionar); entender se a anormalidade é primária ou secundária a alguma doença (o que influencia manejo e prognóstico). O quadro clínico sugestivo é decorrente das

disfunções cardiovascular, gastrintestinal, urogenital, sudomotora e pupilomotora. Pode existir queixa de visão embaçada, alterações pupilares, xerostomia, sialorreia, anidrose, hiperidrose, hipo ou hipertermia, bradi ou taquicardia, hipotensão postural, síncope, hipertensão arterial sistêmica, incontinência ou retenção urinária, impotência sexual, ejaculação retrógrada, disfagia, dispepsia, obstipação ou diarreia.

A avaliação do SNNV depende do arco reflexo e da atividade do nervo eferente, e também da reatividade do órgão-alvo onde a resposta depende da depuração metabólica e de neurotransmissores, receptores pós-sinápticos e sistemas de segundo mensageiros. Cada um dos testes e a informação que trazem devem ser considerados à luz do quadro clínico e relacionados com a vida diária. Essa informação é importante não somente para o diagnóstico da disfunção autonômica, mas também para avaliar a terapia instituída.

A função do SNNV não pode ser predita pela aplicação de somente um teste, mesmo se direcionada a somente um sistema. A maioria dos testes de rastreamento é direcionada para determinar prejuízo no SNNV, no entanto, hiperatividade autonômica é muito importante em algumas doenças e deve ser diagnosticada (p. ex., na hipertensão arterial paroxística nos doentes com lesão medular alta em contexto de disreflexia autonômica).

Indicações para teste de função do SNNV13

- Quando há suspeita de falência autonômica generalizada.
 - Para diagnóstico neuropatia autonômica.
 - Quando há suspeita de neuropatia de fibras finas.
 - Para diagnóstico de intolerância ortostática.
- Avaliação de base neuropática para síncope vasovagal.
 - Monitorar o curso de uma neuropatia.
 - Avaliar resposta à terapia.
- Avaliar envolvimento neurovegetativo em neuropatias periféricas.

Exame físico do sistema nervoso neurovegetativo¹⁴

Avaliação global

Postura, expressão facial, comportamento, cor dos olhos e cabelos são dados importantes. Avaliar também se a idade real do doente é compatível com idade que aparenta ter.

Notar objetos que o doente possa trazer consigo (como garrafa d'agua), além de sinais de acometimento hipotalâmico (nanismo, imaturidade sexual, hipotermia, palidez).

Sinais vitais em ortostase

PA e frequência cardíaca devem ser mensurados com o doente deitado e novamente após 3 minutos em pé. A hipotensão postural (HP) é definida como uma redução da PA sistólica de pelo menos 20 mmHg ou diastólica de no mínimo 10 mmHg, durante os três primeiros minutos em posição ortostática ou após a inclinação cefálica durante o tilt-test. A hipotensão ortostática sem resposta fisiológica de taquicardia reflexa é evidência de falência do barorreflexo cardiovagal e no barorreflexo simpatoneural generalizado. Doentes com alterações hipotalâmicas podem ficar hipotérmicos neste momento.

Pele e mucosas

Alterações vasomotores acrais devem ser procuradas, como mudança da coloração dos pés em ortostase. Acrocianose, palidez, vermelhidão e livedo reticular.

Articulações

Avaliar deformidades, crepitações e mobilidade excessiva. Doentes com taquicardia postural podem ter síndrome de hipermobilidade.

Olhos

O formato, o tamanho, a resposta à luz e a acomodação devem ser notados, bem como alterações de lacrimejamento como xeroftalmia e vermelhidão ocular.

A pupila tônica deve ser pesquisada, caso não haja reação a luz direta, mantendo-se o estímulo luminoso por 1 minuto. Da mesma maneira, a redilatação após miose pode ser lenta e retardada. Avaliar a simetria da fenda palpebral e a ptose.

Testes de função neurovegetativa

É importante preparar o doente antes de realizar tais testes, bem como monitorar o ambiente e a temperatura do laboratório.

Fatores e drogas que possam interferir com o teste devem ser removidos ou minimizados com orientações adequadas ao doente. Todas as drogas com ação vasoativa podem interferir direta ou indiretamente nos testes¹⁴:

- Evitar café, nicotina e comida na noite anterior ao estudo.
- Bloqueadores beta-adrenérgicos, anticolinérgicos, anti-histamínicos, medicações para tosse e gripe devem ser titulados e descontinuados ao menos 48 horas antes do teste.
- Analgésicos, inclusos opioides, devem ser evitados no dia do teste.
- Evitar roupas compressivas no dia do exame, como corselete e meias de compressão.

Avaliação do acometimento de outros sistemas

Após a aferição do distúrbio neurovegetativo e da caracterização, deve-se investigar o acometimento de outros sistemas.

Por exemplo, a detecção de um quadro de parkinsonismo associado à disfunção autonômica pode levantar à suspeita de doenças relacionadas ao parkinsonismo atípico (ou síndromes Parkinson-plus). Esses distúrbios frequentemente apresentam um componente disneurovegetativo significativo associado ao quadro piramidal. A

Órgão e tecido avaliado	Testes	Sistema	Objetivo
Cardiovascular	Resposta de frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA): Respiração profunda Valsalva Elevação de cabeceira a 60° ou ortostase	Parassimpático, ganho barorreflexo cardiovagal; e simpático, função simpatoneural reflexa	O doente é colocado em posição supina na mesa de teste por 20 minutos. O intervalo RR obtido pelo ECG é convertido em FC. A PA é obtida a cada batimento cardíaco de maneira não invasiva usando-se um finometer (idealmente) ou com um esfignomanômetro Respiração profunda: 2 séries de 6 respirações profundas por minuto Valsava: o doente mantém uma coluna de mercúrio a 40 mmHg por 15 segundos Elevação da cabeceira: mensurada FC e PA com doente deitade e com a cabeceira a 60° no mínimo após 1 e 5 min Em geral há decréscimo da PA e aumento de FC durante a manobra de Valsava. Após o término, há aumento da PA e bradicardia reflexa. Na falência do barorreflexo simpatoneural, não há aumento de PA e bradicardia reflexa após o término da manobra de Valsava Durante a elevação da cabeceira, espera-se queda transitória na PA, com recuperação em 1 minuto. Na falência do reflexo simpatoneural há queda paulatina na PA e resposta insuficiente de FC
QS QS	Teste termorregulatório de suor (TST)	Simpático colinérgico	Visualizada a umidificação da pele em resposta ao aumento da temperatura do ambiente – um pó que muda de cor (de vermelho-alaranjado para roxo) quando úmido é polvilhado sobre o indivíduo (p. ex., carbonato de sódio, amido de milho, vermelho de alizarina). É possível medir a mudança de condutância da pele em resposta a estímulos elétricos
	QSART (quantitative sudomotor axon reflex test)	Simpático pós- ganglionar colinérgico	Acetilcolina a 10% é introduzida na pele por iontoforese com uma cápsula multicompartimental que gera uma corrente de 2 mA por 5 minutos. O suor decorrente da liberação de ACh no terminal nervoso do axônio pós-ganglionar é mensurado durante todo o teste e 5 minutos após o término (a ACh caminha de maneira antidrômica, depois ortodrômica). Os locais de avaliação incluem um sítio proximal e um distal no membro, para comparação
Bioquímica	Medida de noradrenalina, adrenalina e dopamina no sangue arterial ou arterializado (coleta em mão aquecida)	Simpático	Medidas são feitas com o doente em repouso e após um estímulo que aumente ou diminua a atividade simpática (como elevação da cabeceira ou hipoglicemia)
Neuroimagem	Metaiodobenzilguanidina marcada com iodo (I-MIBG)	Inervação simpática cardíaca	Útil na avaliação da inervação simpática na PAF (falência autonômica pura), atrofia de múltiplos sistemas (AMS), Parkinson idiopático, diabete melito e polineuropatia amiloidótica. Uso limitado pela resolução limitada da imagem e longo período de aquisição. Não está disponível na maioria dos centros
	PET-scan cardíaco após administração de C-hidroxiepinefrina, C-EPI ou 6-fluorodopamina		Visualiza a inervação simpática no coração de maneira rápida e com boa resolução. Tem sido usada para distinguir PAF e doença de Parkinson de MSA, já que nesta ultima a inervação simpática está intacta
Trato gastrintestinal (TGI)	Estudos com bário Videocinefluoroscopia Endoscopia digestiva alta, videodeglutograma	Simpático e parassimpático	Avalia denervação de TGI em diferentes doenças. Nenhum dos estudos determina o sítio da lesão
Urogenital	Estudo urodinâmico Pletismografia peniana Eletroneuromiografia de esfíncter vesical e anal	Simpático e parassimpático	Consegue determinar alterações em bexiga, esfíncteres externo e interno da uretra e ureter e no músculo detrusor

Órgão e tecido avaliado	Testes	Sistema	Objetivo
Olhos	Teste de Schirmer Avaliação da pupila - usando luzes direta e indireta e colírios de cocaína diluída, pilocarpina e atropina	Parassimpático e integridade na glándula lacrimal Simpático e parassimpático	Avalia a produção de lágrima usando um papel absorvente Alterações em múltiplas síndromes – síndrome de Horner (déficit de inervação simpática); pupila de Adie-Holmes (déficit inervação parassimpática)
Biópsia de pele	Contagem de fibras nervosas intraepidérmicas		Depois de cortada com um micrótono, a pele é corada com anticorpos antiproduto da proteína do gene 9,5 (PGP 9,5) e examinada com métodos de imuno-histoquímica ou imunofluorescência Útil para avaliação de densidade de fibras nervosas intradérmicas no diagnóstico de polineuropatia de fibras finas

atrofia de múltiplos sistemas é caracterizada por acometimento do SNNV associado ao quadro de parkinsonismo (denominada AMS-p). Esse tipo de atrofia era previamente denominado Shy-Drager. A forma com maior acometimento cerebelar é denominada AMS-c (previamente chamada de atrofia olivo-ponto-cerebelar). Uma forma mista, que apresenta acometimento cerebelar ou piramidal e parkinsonismo, é denominada AMS-m.

A doença de Parkinson idiopática (DPI) pode apresentar acometimento neurovegetativo intenso, mas que em geral não está presente desde o início do quadro. No entanto, a DPI avançada pode ser de difícil diferenciação de quadros de AMS. Essa diferença entre as duas entidades é importante, uma vez que a DPI apresenta melhor prognóstico, maior sobrevida e resposta sustentada ao uso de levodopa^{2,8}.

Outras condições se associam frequentemente a quadros de disfunção autonômica. Lesões medulares cervicais causam desconexão entre o hipotálamo e os centros do SNNV simpático localizados nos segmentos torácicos e lombares e parassimpáticos sacrais. Ao passo que certas estruturas com origem acima da lesão, como o nervo vago, continuam desempenhando as funções de maneira não contrabalançada. Isso pode causar uma série de anormalidades autonômicas. Por exemplo, ao terem as vias aéreas aspiradas, podem apresentar respostas vagais reflexas com bradicardia e mesmo paradas cardiorrespiratórias. Ulceras por compressão, dor ou dilatação vesical podem causar reflexos segmentares neurovegetativos intensos com hipertensão, sudorese profusa, taquicardia e mesmo hipertermia. Outros exemplos de acometimento de outros sistemas que podem auxiliar no diagnóstico são diabete e uma neuropatia de pequenas fibras associadas2.

Nos raros casos em que não se encontra nenhum outro sistema acometido, pode haver falência autonômica pura (FAP), que constitui um quadro adquirido de déficit neurovegetativo de instalação crônica. Não há nenhuma outra alteração neurológica ou sistêmica. Os raros estudos neuropatológicos desses doentes demonstram perda celular nos gânglios neurovegetativos paravertebrais. Alguns dos neurônios sobreviventes apresentam corpúsculos de Lewy. Estudos atuais não encontraram alterações centrais nessa doença. Há desenvolvimento de quadro de disautonomia, predominantemente de hipotensão postural, de instalação lentamente progressiva. Há níveis muito baixos de noradrenalina com o doente em posição supina, o que sugere uma lesão distal. Com a prova de inclinação da cabeça, não há aumento dos níveis dessa substância no sangue periférico, o que sugere uma disfunção simpática. Esses doentes necessitam de um esquema terapêutico abrangente que aumente a volemia pela retenção de sal e pelo estímulo de receptores adrenérgicos. Estudos recentes têm proposto tratamento associado de medicações imunomoduladoras. Plasmaférese foi utilizada em um doente, com sucesso. Em nosso meio, prefere-se a pulsoterapia com corticoesteroides^{2,3}.

A síncope neuromediada se caracteriza por um quadro de síncope causado por bradicardia e hipotensão decorrentes de reflexo vagovagal. Há inibição do SNNV simpático cardíaco e ativação parassimpática, com diminuição do fluxo cerebral e perda de consciência. Mais comumente, ocorre em indivíduos jovens, sem outras evidências de disautonomia. Pode ser causada por emoção intensa, como durante uma punção venosa, ou após assumir a postura ortostática. Essa entidade clínica é diferente da síndrome da hipersensibilidade do seio carotídeo, em que a pressão sobre o pescoço, como ao virá-lo ou ao dar um nó na gravata, causa pressão sobre o seio carotídeo, levando ao quadro de síncope e quedas. Vem sendo crescentemente reconhecida em doentes idosos.

Síndromes clínicas caracterizadas pelo acometimento localizado do SNNV

Há algumas síndromes clínicas caracterizadas pelo acometimento localizado do SNNV. A identificação pode auxiliar no diagnóstico topográfico e etiológico da doença.

Síndrome de Claude-Bernard-Horner

Causada pelo acometimento de vias do SNNV simpático referentes à face. O SNNV simpático tem o centro na coluna intermédio-lateral da medula espinal nos níveis torácicos e lombares altos. A via eferente nasce no hipotálamo. O axônio do primeiro neurônio (proveniente do hipotálamo) desce até a medula torácica alta, onde realiza sinapse com o segundo neurônio. O axônio (ramo branco) realiza sinapse no gânglio cervical superior, localizado no ápice da cadeia simpática paravertebral. O axônio do terceiro neurônio (pós-ganglionar, ramo cinzento) segue adjacente à carótida comum. Deixa ramos que inervam as glândulas sudoríparas da face ipsilateral. Segue com a carótida interna, penetrando no seio cavernoso e saindo dessa estrutura com o primeiro ramo do nervo trigêmio, indo inervar a musculatura dilatadora da pupila e o músculo de Muller. Lesões dessa via podem causar o quadro completo, com anidrose, semiptose e miose ipsilateral. A lesão mais distal, após a saída das fibras que regulam a sudorese facial, após o nível de origem da carótida externa, causa somente o quadro de semiptose e miose.

Pupila de Adie-Holmes (PAH)

Causada pelo acometimento do SNNV parassimpático responsável pela inervação ocular. Fibras no núcleo de Edinger-Westphal no mesencéfalo seguem as fibras do nervo oculomotor (terceiro par) até o globo ocular. Realizam sinapse no gânglio ciliar e se dirigem à pupila (axônio dos neurônios pós-ganglionares), estimulando a musculatura responsável pela dilatação da pupila. Também ativam o músculo ciliar responsável pelo espessamento do cristalino, levando à acomodação visual. Lesões do gânglio ciliar podem provocar a reinervação aberrante dessas estruturas. Normalmente, tanto o estímulo luminoso quanto a convergência do olhar causam uma pronta resposta miótica. Por causa da reinervação aberrante, há dissociação entre as respostas pupilares à luz e à convergência. Ocorre uma fraca ou ausente resposta ao estímulo luminoso, mas, ao se testar a convergência, a pupila contrai lentamente e permanece contraída por alguns segundos de maneira tônica. Distúrbios de acomodação também ocorrem, há queixa de "vista embaçada" e intolerância à claridade. A PAH é mais frequente em mulheres jovens e geralmente é unilateral. Pode ocorrer de forma isolada, sem se relacionar a outra patologia mais grave. Em casos raros, pode se associar a quadros paraneoplásicos ou à síndrome de Sjögren. Caso esteja associada a outras manifestações autonômicas e à hipoatividade de reflexos profundos, deve-se utilizar a expressão síndrome de Adie-Holmes.

Síndrome de Bogorad

Resulta da inervação cruzada entre glândulas lacrimais e salivatórias, levando ao lacrimejamento associado à ingestão de alimentos. Em geral, essa síndrome ocorre após uma agressão a fibras locais, provocando reinervação anormal durante o processo de regeneração. Pode ocorrer após paralisia de Bell em que haja lesão próxima ao gânglio geniculado ou depois de cirurgias próximas ao nervo grande petroso superficial. A ocorrência bilateral sugere uma causa congênita.

Síndrome de Frey

As glândulas sudoríparas são normalmente inervadas por fibras simpáticas colinérgicas. Nesse distúrbio, causado também por reinervação aberrante, fibras parassimpáticas que inervam as glândulas salivares passam a influenciar glândulas sudoríparas. Do mesmo lado da lesão, ocorre sudorese na hemiface quando se ingerem alimentos que estimulam a salivação.

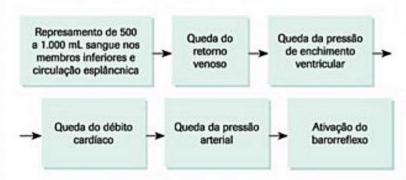
Síndrome dolorosa regional complexa (SDRC)

Acredita que a lesão de vias do SNNV possa ter um papel facilitador na condição álgica. A SDRC é causada por lesão direta ou indireta de estruturas nervosas periféricas. Além de cursar com quadro de dor com padrão neuropático, há marcado acometimento das funções neurovegetativas locais. Por exemplo, um indivíduo, ao cair de uma moto, pode avulsionar o plexo braquial, desenvolver um quadro de dor neuropática local e concomitantemente apresentar alterações da perfusão do membro, com cianose, palidez, edema, rarefação da pilificação e alterações da função sudomotora local^{2,3}.

Doenças associadas às alterações do SNNV

Alterações da tolerância ortostática15

Assumir ortostase gera demanda do sistema cardiovascular para manter o fluxo cerebral:



O barorreflexo é um reflexo compensatório que envolve o sistema nervoso central e vias aferentes e eferentes do sistema nervoso periférico. Processos degenerativos periféricos ou centrais podem causar a falha crônica desta resposta reflexa. Na síncope vasovagal, a falha no barorreflexo é transitória, no entanto.

A resposta normal à ortostase inclui:

- Queda da PA sistólica entre 5 a 10 mmHg.
- Aumento da PA diastólica entre 5 e 10 mmHg.
- Aumento da frequência cardíaca entre 10 a 25 bpm. Se houver falha do barorreflexo ao ficar em pé, have-

rá hipoperfusão cerebral e todos os sintomas decorrentes.

Hipotensão ortostática

É definida como a queda da PA sistólica maior que 20 mmHg ou de PA diastólica maior que 10 mmHg na ortostase ou no tilt-test, acompanhada de sintomas de hipoperfusão cerebral¹⁵. Os sintomas incluem sensação de cabeça vazia, tontura, pré-síncope e síncope. Estes sintomas podem ocorrer após súbita mudança postural ou longos períodos em pé. Refeições e esforço físico causam exacerbações dos sintomas. Algum dos sintomas resultantes da hipotensão ortostática e comprometimento da perfusão de órgãos e tecidos estão resumidos no Quadro 4.

Quadro 4. Sintomas da hipoperfusão de órgãos e tecidos Hipoperfusão cerebral Tonturas/vertigem Alterações visuais (também podem decorrer de isquemia retiniana): embaçamento, túnel de luz, escotomas, escurecimento visual (defeitos de cor que pode se tornar mais pálida ou mesmo mudar de tonalidade) Perda de consciência Comprometimento da cognição com lentificação psicomotora, letargia e sonolência Hipoperfusão muscular Dor paracervical e suboccipital Dor nas costas e nas nádegas Hipoperfusão renal Oligúria Sintomas não específicos Fraqueza Fadiga Quedas Cefaleia

A hipotensão ortostática pode ser exacerbada por depleção de volume, exercícios e desidratação, bem como por elevada temperatura ambiente, álcool e ingestão de comida. Doentes com falência autonômica e mesmo adultos mais velhos normais são suscetíveis a quedas na PA após a alimentação.

Algumas medicações podem causar ou agravar a hipotensão ortostática, como antidepressivos tricíclicos, anti-hipertensivos, antiparkinsonianos e antagonistas dos receptores alfa1-adrenérgicos usados para tratar hiperplasia prostática benigna.

E frequente a hipertensão em posição supina nos doentes com hipotensão ortostática, em especial após o início do tratamento com fludrocortisona.

Há variação da hipotensão ortostática durante o dia. É mais grave pela manhã, provavelmente devido ao maior ritmo de diurese à noite pelo aumento da PA na posição supina, o que causa depleção de volume intravascular.

A degeneração do SNNV nos sistemas nervosos periférico e central ou ambos é causa de hipotensão ortostática. Doenças como Parkinson idiopático, atrofia de múltiplos sistemas (AMS), demência por corpúsculos de Lewy são frequentemente acompanhadas pela hipotensão ortostática por acometimento da porção central do SNNV. O tratamento de alguma destas doenças, como o

uso de levodopa e agonistas dopaminérgicos na doença de Parkinson, pode inclusive exacerbar esse quadro.

Acometimento do SNNV na porção periférica é observado na falência autonômica pura, polineuropatias de fibras finas, como diabete, amiloidose, polineuropatias hereditárias (NSAH III e IV) e polineuropatias inflamatórias. É menos frequente a hipotensão ortostática em polineuropatias associadas à porfíria, deficiência de B12 e infecção pelo HIV.

O grande marcador da hipotensão ortostática, de causas centrais ou periféricas, é a falência para liberar norepinefrina de maneira apropriada durante a ortostase. Tanto a norepinefrina quanto outras catecolaminas endógenas, como a epinefrina e a dopamina, são sintetizadas a partir da tirosina. Durante a ortostase há o aumento em 2 a 3 vezes da concentração de norepinefrina no plasma.

Em doentes com polineuropatias de pequenas fibras ou falência autonômica pura há baixos níveis de norepinefrina durante o repouso, já que o neurônio pós-ganglionar está degenerado. Na AMS, o neurônio pós-ganglionar esta intacto, portanto, os níveis de norepinefrina estão normais durante o repouso em posição supina. Mas nenhum dos dois grupos tem o aumento esperado de norepinefrina sérica na ortostase.

POTS (postural orthostatic tachycardia syndrome) – síndrome da taquicardia postural ortostática

Essa síndrome é definida como o aumento na frequência cardíaca maior que 30 bpm em relação ao basal ou aumento até 120 bpm na mudança de postura durante o tilt-test ou ao assumir ortostase nos primeiros 10 minutos do teste. Não se observa queda da PA como na hipotensão ortostática. Há o aumento do nível de norepinefrina plasmática no repouso e ao ficar em pé. Doentes com POTS frequentemente têm sintomas de intolerância ortostática em resposta a estressores durante a ortostase. Síncope ocorre menos frequentemente (em cerca de 40% dos doentes em algum momento da vida). É provavelmente a forma mais prevalente de intolerância à ortostase. Não há estimativas de prevalência no país, mas nos EUA estima-se em cerca de 500.000 afetados. Em indivíduos jovens, é a disfunção autonômica mais frequente, com claro predomínio de mulheres (4 a 5 mulheres para cada 1 homem acometido). O sintomas costumam surgir durante a adolescência ou enquanto adultos jovens (entre os 14 e 40 anos)15,16.

Os sintomas mais frequentes são tontura, sensação de cabeça vazia, fraqueza, visão borrada, fadiga, palpitações, tremores e ansiedade ao assumir a ortostase. Sintomas gastrintestinais são particularmente importantes em alguns doentes e incluem náuseas, cãibras, saciedade precoce, estufamento, constipação ou diarreia. Edema e acrocianose quando de pé, como sinal de represamento venoso em membros inferiores pode estar presente (Figura 4).

A melhora da taquicardia com medicamentos nem sempre alivia os sintomas. É frequente a queixa de sintomas de hipoperfusão cerebral com PA normal. Os sintomas podem aparecer de maneira abrupta, como após uma infecção viral, cirurgia, trauma ou estresse, embora alguns experimentem um início mais insidioso. A gravidade dos sintomas varia muito entre os indivíduos: alguns têm sintomas leves em contexto de estresse ortostático adicional (como ao longo do ciclo menstrual ou desidratação relativa). Outros permanecem incapacitados por longos períodos. O curso pode ser autolimitado ou seguir um padrão em surtos e remissão ao longo dos anos.

A etiologia da POTS não é claramente conhecida. São descritas anormalidades na regulação do SNNV de ori-



Figura 4. Imagem de doente demonstrando represamento venoso em membros inferiores na ortostase; (A) logo após assumir posição supina; (B) doente após 3 minutos em pé.

gem genéticas e/ou adquiridas. Mecanismos propostos incluem denervação parcial do simpático em membros inferiores com preservação do controle simpático cardíaco e vascular, o que levaria à vasoconstrição deficiente e represamento excessivo de sangue nos membros inferiores e taquicardia reflexa. Outras causas incluem hipovolemia redistributiva pelo excesso de represamento sanguíneo em membros inferiores e disfunção do sistema renina-angiotensina-aldosterona, deficiência do retorno venoso, disfunção do barorreflexo e aumento da atividade do SNNV simpático.

Algumas síndromes se associam a POTS, como síndrome da hipermobilidade articular (Figura 5), síndrome da fadiga crônica, síndrome do prolapso da valva mitral e Ehlers-Danlos.

Doentes com POTS podem ser diagnosticados erroneamente com síndrome do pânico, ansiedade, transtorno de somatização, síndrome da fadiga crônica ou mesmo taquicardia sinusal inapropriada, o grande diferencial consiste na dependência de ortostase para o aparecimento dos sintomas na POTS. Desidratação, descondicionamento físico por tempo prolongado no leito, medicações e outras disautonomias devem ser excluídos como etiologias.





Figura 5. Exemplo de hipermobilidade articular em membros superiores.

O tratamento da POTS ainda não est's bem estabelecido. A hidratação adequada é importante nesta síndrome. Drogas como fludrocortisona (0,1 mg/dia), midodrine e betabloqueadores têm sido sugeridas no tratamento, mas ainda sem comprovado benefício.

Neuropatias periféricas autonômicas

Uma parte importante dos distúrbios neurovegetativos é causada pelo acometimento de fibras periféricas de
pequeno calibre. Os eferentes finais do SNNV são constituídos principalmente por fibras não mielinizadas de pequeno calibre, assim como as fibras que conduzem as informações dolorosas (mecânica, térmica e química). Por
isso, a maior parte dos distúrbios a serem mencionados a
seguir causam também acometimento da sensibilidade à
dor, havendo quadro de perda da sensibilidade dolorosa
ou de dor intensa. Podem ser dividiidos em distúrbios nos
seguintes grupos de neuropatias^{3,5}: autonômica diabética, amiloidótica, autonômica aguda ou subaguda, paraneoplásica e imunomediada, autonômica hereditária, autonômica causada por doenças infecciosas e tóxica.

O Quadro 5 apresenta uma lista dos exames habitualmente solicitados para auxiliar no diagnóstico dessas condições.

Quadro 5. Testes habitualmente solicitados para diagnosticar ou mais bem caracterizar um distúrbio neurovegetativo. Não devem ser pedidos de forma sistemática a todos os doentes, mas escolhidos de acordo com a suspeita clínica^{3,5}

Hemograma completo

Glicemia e teste de tolerância à glicose

Sorologia HIV

Imunoeletroforese de sangue e urina

Norepinefrina sérica em decúbito e em ortostatismo

Porfirinas urinárias (urina de 24 horas, pesquisa de ácido aminolevulínico, porfobilinogênio e porfirinas)

Testes genéticos para neuropatias hereditárias

Pesquisa de amiloide em aspirado de gordura, biópsia retal ou de gengiva

Fator antinúcleo

Fator reumatoide

Anti-Ro/SS-A

Anti-La/SS-B

Anticorpos contra receptor nicotínico de acetilcolina

Anticorpos contra receptor de acetilcolina

Anticorpos paraneoplásicos (anti-Hu tipo 1), anticorpo nuclear antineuronal (Anan-1) e anticorpo citoplásmico anticélula de Purkinje tipo 2 (ACP-2)

Testes de condução nervosa (incluindo testes de estimulação repetitiva quando houver suspeita de síndrome de Lambert-Eaton ou *miastenia gravis*)

Teste sensitivo quantitativo

Neuropatia autonômica diabética

A neuropatia autonômica diabética é a causa mais frequente de neuropatia autonômica em países desenvolvidos. Em geral, ocorre nas fases avançadas da doença, frequentemente associada a outros déficits sensitivos e motores. No sistema cardiovascular, pode se manifestar predominantemente pelo acometimento parassimpático, em que ocorre o aumento da frequência cardíaca basal em razão do acometimento do nervo vago. Também pode se manifestar pelo acometimento dos SNNV simpático e parassimpático, causando um ritmo cardíaco fixo que não responde adequadamente às variações fisiológicas. A hipotensão ortostática é causada principalmente pelo acometimento simpático eferente, com déficit de inervação vasomotora, e pela incapacidade de realizar vasoconstrição esplâncnica e de outros leitos vasculares.

Diabéticos com neuropatia autonômica têm incidência aumentada de morte súbita e mortalidade geral, o que é provavelmente decorrente de vários fatores, como alteração da percepção de isquemia cardíaca, resposta hemodinâmica a estresse alterado e maior suscetibilidade a arritmias decorrentes de dispersão do intervalo QT.

Cerca de 50% dos doentes com diabete possuem disfunção vesical. A manifestação inicial mais frequente é o aumento do limiar inicial do reflexo miccional. Posteriormente, há diminuição da atividade do músculo detrusor, que leva ao esvaziamento incompleto da bexiga e ao aumento do resíduo pós-miccional. Pode culminar com superdistensão da bexiga e incontinência vesical por *over*flow. Distúrbios de ereção podem acometer até 75% dos homens diabéticos e, em geral, são as primeiras manifestações da neuropatia autonômica diabética. A disfunção do SNNV simpático local provoca distúrbios ejaculatórios que podem preceder a ocorrência do déficit erétil. Também pode acometer a oclusão do esfincter interno da bexiga durante a ejaculação, levando à ejaculação retrógrada.

O acometimento do sistema digestivo pode se dar de diversas formas. A gastroparesia causa menor esvaziamento gástrico para sólidos e líquidos. Pode se manifestar clinicamente por saciedade precoce, flatulência, náuseas e vômitos. Além do desconforto, causa absorção alterada de glicose, bem como de hipoglicemiantes orais. Constipação é a alteração intestinal relacionada ao SNNV mais frequente em diabéticos, acometendo até 60% dos doentes. Em geral, a diarreia é profusa e aquosa, ocorrendo com frequência à noite. Pode se alternar com períodos de obstipação e exacerbar quadros de incontinência fecal, que podem existir independentemente de qualquer outro processo.

A neuropatia autonômica diabética acomete a função sudomotora das fibras nervosas de pequeno calibre. Há hipo-hidrose distal com padrão em bota e luvas. Pode haver extensão da área de déficit, chegando a acometer o abdome. Paradoxalmente, enquanto houver diminuição da sudorese nessas áreas, pode haver hiperidrose compensatória em áreas mais proximais do corpo.

Neuropatia amiloidótica

A amiloidose representa um grupo heterogêneo de doenças. Esses distúrbios têm em comum depósitos de proteínas fibrilares de conformação betapregueada no compartimento extracelular de tecidos. Esses depósitos apresentam birrefringência à luz polarizada após coloração com rosa bengala. Várias proteínas podem apresentar essas características e, portanto, causar amiloidose. Independentemente do tipo de proteína depositada, os diversos tipos de amiloidose apresentam clinicamente muitas similaridades. Disfunção autonômica comumente acompanha a polineuropatia da amiloidose primária (AL, associada a cadeias leves de imunoglobulina) e as hereditárias (polineuropatia familiar amiloidótica). No entanto, não é frequente na amiloidose secundária (AA, associada à proteína amiloide A). Há o acometimento preferencial de fibras de pequeno calibre, explicando o quadro de dor neuropática e de acometimento neurovegetativo inicial. A fisiopatologia exata ainda é pouco conhecida, acredita-se que diversos fatores possam se somar para causar o quadro de lesão nervosa, como infiltração, inflamação local e isquemia.

O diagnóstico é realizado por aspiração de gordura subcutânea, biópsia de gengiva ou mucosas do trato digestivo. O acometimento de nervos periféricos pode ser focal, de forma que a biópsia nervosa possa proporcionar menor sensibilidade em relação aos outros tecidos (Figura 6).

A amiloidose primária é o tipo mais frequente em países desenvolvidos. O pico de incidência é na sexta e sétima décadas de vida. O acometimento dos nervos periféricos ocorre em até 20% dos doentes, é frequente o acometimento neurovegetativo de outros sistemas, como o digestivo, o cardiovascular e o urológico. Noventa por cento dos doentes com amiloidose primária apresentam positividade da eletroforese com imunofixação no sangue ou na urina.

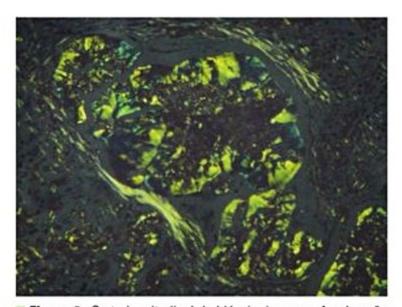


Figura 6. Corte longitudinal de biópsia de nervo. A coloração vermelho-congo vista sob a luz polarizada mostra a coloração verde--esmeralda, indicando a deposição de amiloide.

A polineuropatia amiloidótica familiar é uma manifestação da amiloidose hereditária geral. É causada, na maior parte dos casos, pela mutação no gene da transtirretina. Essa proteína é carregadora da tiroxina e da proteína ligante do retinol. A mutação mais frequente ocorre no cromossomo 18. Há a substituição de valina por metionina na posição 30. A herança é autossômica dominante. O pico de incidência é entre a terceira e quinta décadas de vida. Causa neuropatia dolorosa intensa com acometimento neurovegetativo proeminente. Dependendo do tipo de mutação, pode haver grande heterogeneidade na expressão clínica. Há diversas variantes: com início tardio, com túnel do carpo isolado e polineuropatias sensitivas ou sensitivomotoras sem acometimento neurovegetativo. Raramente, mutações em genes que codificam polipoproteína A1, fibrinogênio A, lisozima e gelsolina podem causar amiloidose fenotipicamente semelhante à amiloidose causada por mutação no gene da transtirretina. O tratamento de escolha é o transplante de figado ortotópico, uma vez que a maior parte das proteínas causadoras de amiloidose é produzida nesse órgão. Em doentes adequadamente selecionados, a intervenção leva à melhora dos parâmetros neurofisiológicos e morfológicos relacionados à polineuropatia amiloidótica6-8.

Neuropatias autonômicas agudas e subagudas

A síndrome Guillain-Barré é caracterizada pela polirradiculoneuropatia inflamatória aguda monofásica. Essa denominação engloba diversas entidades que podem causar quadros sensitivomotores de gravidade variável. Comumente se associam a um quadro neurovegetativo. Pode haver taqui ou bradiarritmias, labilidade pressórica, disfunção esfincteriana, distúrbios pupilomotores, de sudorese e vasomotricidade. Essas manifestações autonômicas são mais frequentes em variantes axonais da síndrome e naquelas com déficit motor mais grave.

Ocasionalmente, as alterações autonômicas podem constituir a manifestação única ou mais proeminente da síndrome. São associadas a quadro agudo ou subagudo de hipotensão ortostática, anidrose, constipação, atonia vesical, impotência, embaçamento visual e pupilas tônicas. Pode acometer os componentes simpático e parassimpático do SNNV (pandisautonomia), ou cada um deles de maneira isolada. Somente 40% dos doentes apresentam recuperação completa do quadro, o que pode ocorrer em período que varia de meses a anos. Assim como as outras variantes da síndrome de Guillain-Barré, há dissociação albumino-citológica e associação a estados pós-infecciosos. Séries de casos relatam melhora clínica com imunoglobulina endovenosa.

Na porfíria aguda intermitente, a disfunção autonômica também é muito frequente. Hiperatividade autonômica, com cãimbras abdominais, hipertensão e/ou taquicardia, é mais comum que falência autonômica. No ataque de porfíria, podem ocorrer náuseas, vômitos, diarreia ou constipação, além de hiperidrose ou anidrose.

Neuropatias autonômicas paraneoplásicas e imunomediadas

Há associação de algumas neuropatias autonômicas a certos autoanticorpos. Em geral se apresentam de forma subaguda. mas podem eventualmente se apresentar como uma síndrome de Guillain-Barré. Pode haver acometimento motor, sensitivo e neurovegetativo. Frequentemente se manifestam como ganglionopatia autonômica. Formas mais restritas, como pseudo-obstrução intestinal e neuropatia entérica são reconhecidas atualmente. Os tumores mais comumente associados são: carcinoma pulmonar de pequenas células, carcinoma pulmonar não pequenas células, neoplasias malignas de trato gastrintestinal, carcinoma de ovário, carcinoma de mama, linfoma de Hodgkin e não Hodgkin e timoma¹².

A neuropatia autonômica paraneoplásica pode preceder a identificação do tumor primário e o rápido reconhecimento e o tratamento levam a prognóstico melhores. A fisiopatologia está ligada ao dano de neurônios e axônios por imunidade celular, causado por ataque de células T citotóxicas, mas também a mecanismos de dano humoral de anticorpos contra antígenos onconeurais intracelulares e de superfície de membrana, com reação cruzada contra proteínas expressas em neurônios dos sistemas nervosos central e periférico.

Varios anticorpos foram identificados em contexto de neuropatia paraneoplásica. Vale destacar o anticorpo contra nícleo neuronal (ANNA-1 ou Anti-Hu), anticorpo antirreceptor alfa 3 de acetilcolina (AChR α 3), CRMP-5 (proteína mediadora da resposta a colapsina), VGKC (anticanal de potássio voltagem-dependente), anticorpo anticanais de cálcio P/Q e anticélulas de Purkinje (PCA-2). Deve ser ressaltado que testes negativos contra autoanticorpos não excluem totalmente neuropatias paraneoplásicas.

Neuropatia autonômica paraneoplásica ocorre em associação a anticorpos anti-Hu. Apesar de se associar mais frequentemente a neoplasias pulmonares de pequenas células, pode ocorrer também em associação a não pequenas células e até mesmo a neoplasias extrapulmonares. A neuropatia mais comumente associada a anticorpos anti-Hu é a neuronopatia sensitiva subaguda. Esse distúrbio se apresenta com quadro de ataxia sensitiva intensa e dor de padrão neuropático decorrente de acometimento dos gânglios da raiz dorsal da medula espinal, local onde se encontram os corpos celulares dos neurônios sensitivos. A neuropatia autonômica paraneoplásica pode se apresentar com início insidioso de hipomotilidade intestinal, hipotensão ortostática, disfunção sudomotora, pupilomotora e xeroftalmia. Pode ser a única apresentação de uma síndrome paraneoplásica associada à anti-Hu, como pode também ser parte de uma mais abrangente. Pode incluir neuronopatia sensitiva, encefalite de tronco encefálico, degeneração cerebelar e encefalomielite.

Disfunção autonômica pode se associar a doenças do tecido conectivo como lúpus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conectivo, esclerodermia e síndrome de Sjögren. Esta última pode ter acometimento simpáti-

co e parassimpático como uma característica proeminente do quadro clínico. Nesses casos, os anticorpos SS-A e SS-B geralmente estão ausentes.

A síndrome miastênica de Lambert-Eaton acomete a transmissão neuromuscular por causa de autoanticorpos direcionados a canais de cálcio pré-sinápticos. Há fraqueza muscular, hiporreflexia e disfunção autonômica. A síndrome é mais comumente associada a neoplasias. O acometimento neurovegetativo é mais intenso sobre o sistema parassimpático. O tratamento é direcionado à neoplasia de base. Pode-se realizar imunossupressão em casos refratários ou idiopáticos. Alguns doentes respondem à 3,4-diaminopiridina, que age aumentando a liberação de acetilcolina no terminal sináptico^{3,5}.

Neuropatias autonômicas hereditárias

Neuropatias sensitivas autonômicas hereditárias (NSAH)

Esse grupo de neuropatias hereditárias se diferencia de outras mais frequentes (complexo Charcot-Marie-Tooth) em razão do proeminente acometimento sensitivo e neurovegetativo, em detrimento de acometimento motor, que é mínimo ou ausente. Nesse grupo de doenças, há acometimento de nervos periféricos, predominantemente de fibras finas não mielínicas ou pouco mielinizadas. A divisão clássica incluía quatro subtipos dessas patologias. Um quinto representante foi posteriormente incluído no grupo. Os tipos de NSAH são heterogêneos, como segue9:

 Tipo I (neuropatia radicular sensitiva ou "úlcera perfurante hereditária do pé): essa variante apresenta herança autossômica dominante. Não é congênita, uma vez que o início dos sintomas se dá na segunda ou terceira década de vida. O quadro se inicia distalmente, com aparecimento de déficit sensitivo de sensibilidade dolorosa e térmica. O tato epicrítico e a sensibilidade vibratória são poupados. Há anidrose e alteração de pilificação local. Por causa das lesões de repetição, os doentes apresentam úlceras acrais, fraturas por estresse e osteomielite. A manifestação clínica se dá predominantemente nos membros inferiores. Estudos recentes têm contribuído para a melhor compreensão das bases genéticas dessa patologia. Encontrou-se mutação no gene da subunidade 1 da base da cadeia longa palmitoil-transferase serina (SPTLC1) localizada no braço longo do cromossomo 9 (9q22.1-q22.3). Este é um gene house keeping, responsável pela catalisação da primeira reação da biossíntese de esfingolipídios. É o único distúrbio conhecido até o momento que causa defeitos de síntese de esfingolípides. Esse grupo de moléculas provêem importante propriedade às membranas do neurônio, proporcionando a divisão da membrana em microdomínios relacionados à transdução de sinais e à participação em vias de tráfego celular. Muitos dos metabólitos, como as ceramidas, são moléculas regulatórias responsáveis por diversos processos celulares. Recentemente provou-se que o alelo wild é capaz de desempenhar a função do alelo doente. Assim, talvez o fenótipo clínico doente seja causado por "ganho de função tóxica" do alelo mutado, e não por perda de função da enzima produzida pelo gene defeituoso. Diferentemente do tipo I, todos os demais tipos de NSAH possuem herança autossômica recessiva e apresentam manifestação clínica desde o nascimento e acometimento dos quatro membros, apesar da predileção distal.

- Tipo II (doença de Morvan): a particularidade desse distúrbio é o acometimento de fibras grossas mielinizadas, o que confere um déficit de sensibilidade proprioceptiva associado ao déficit de sensibilidade térmica, dolorosa e autonômica. Há grande hipotonia e os reflexos são hipoativos. O acometimento neurovegetativo inclui pupilas tônicas, hiperidrose episódica, constipação e episódios de apneia. Estudos anatomopatológicos de nervos surais retirados por biópsia mostram redução pronunciada de fibras mielinizadas, tanto grossas como finas, com leve acometimento de fibras não mielinizadas. O gene implicado na doença é o HSN2, localizado no braço curto do cromossomo 12 (12p13.33). Em todas as mutações, detectou-se perda de função por truncamento da proteína, apesar de ainda não se saber qual é a função nas células nervosas.
- Tipo III (disautonomia familiar, síndrome de Riley-Day): essa neuropatia hereditária tem como principal característica o acometimento preferencial do SNNV periférico. Os doentes sofrem de intensa disautonomia desde o nascimento. Há refluxo gastroesofágico que, associado à disfagia e dificuldade de sucção, cursa com aspiração de repetição e pneumonias aspirativas. Há episódios de hipertermia por causa do controle ineficaz da sudorese e da regulação da temperatura corpórea. Esses episódios podem levar a crises convulsivas e ser letais. Também se relatam crises hipertensivas e hipotensão ortostática, além de hipersensibilidade a agentes colinérgicos e adrenérgicos. Há hipotonia e lentificação do desenvolvimento neuropsicomotor. Há intensa insensibilidade à dor, que pode levar a lesões de repetição, fraturas e deformidades osteoarticulares. Com o passar dos anos, os sobreviventes podem apresentar ataxia de membros e déficit de sensibilidade vibratória. Essa patologia é encontrada quase exclusivamente em doentes de ascendência judaica Ashkenazi. Nessa população, a doença apresenta a incidência de 1 a cada 3.700 nascidos vivos. A frequência de heterozigotos assintomáticos na população é de 1 para 32. Uma característica marcante nessa doença é a ausência de papilas fungiformes na língua. Estudos anatomopatológicos mostram menor quantidade de células nos gânglios da raiz dorsal e nos neurovegetativos. O gene responsável pela doença foi isolado no braço longo do cromossomo 9, que codifica a proteína IKBKAP (proteína associada ao complexo quinase inibidor da ativação do polipeptídeo de cadeia leve kappa de células B). É uma proteína de expressão difusa. Relaciona-se com a modulação de transcrição e transporte de vesículas intraneuronais. Foram encontradas quatro mutações nesse gene. Aproximadamente 99,5% dos doentes possuem uma mutação em que há geração de uma proteína truncada. Algumas informações sobre essa proteína já estão disponíveis. A transcrição do alelo mutante não causa somente

a produção de uma proteína truncada, mas a diminuição na produção do alelo normal. Também causa ativação de tecido-dependente do alelo, levando à maior concentração da proteína em tecidos nervosos. Ainda não se sabe a relação entre essas informações e a fisiopatologia exata da doença.

- Tipo IV (síndrome de Swanson ou insensibilidade congênita à dor com anidrose): os acometidos por essa doença apresentam já nos primeiros meses de vida episódios de hipertermia, anidrose, insensibilidade à dor, desenvolvimento neuropsicomotor acometido e retardo mental. A perda da sensibilidade dolorosa associada ao retardo mental leva a automutilação, lesões acrais, osteomielite e ulcerações corneanas mesmo com lacrimejamento normal. Por causa da anidrose, a pele é espessa, seca, hiperqueratótica e com calos (Figura 5). As fibras não mielinizadas estão virtualmente ausentes dos nervos periféricos. A biópsia de pele evidencia diminuição de fibras C e A™ na epiderme e ausência ou hipoplasia de glândulas sudoríparas na derme. A mutação está presente no braço longo do cromossomo 1 (1q21-q22), que codifica o receptor tipo 1 da tirosino-quinase neurotrófica (NTRK1). Este é um receptor de grande afinidade do fator de crescimento nervoso (NGF). A ligação do NGF ao receptor causa localmente crescimento de axônios. À distância, estimula o fluxo axoplasmático reverso, trazendo vesículas da periferia até o corpo celular. Esse transporte intraneuronal é de extrema importância durante a embriogênese de neurônios sensitivos e neurovegetativos, o que explica o acometimento preferencial dessas estruturas nessa doença e a ocorrência do déficit desde o nascimento. No entanto, esses fatos não explicam o déficit cognitivo. Um fato interessante demonstrado recentemente é a NTRK1 em grupos de células colinérgicas no caudado e no putâmen do embrião. Essas estruturas são sabidamente envolvidas no processamento de informação e em alças límbicas, podendo explicar o papel dessas vias na cognição e nos distúrbios de comportamento dos doentes.
- Tipo V: esse distúrbio é extremamente raro. Os doentes apresentam déficit de sensibilidade dolorosa e térmica. Podem apresentar também distúrbios de vias autonômicas, como de função sudomotora. No entanto, essas alterações não são as mais significativas, podendo se apresentar somente de forma subclínica. Há presença de lesões acrais, úlceras perfurantes, osteomielite e alterações osteomusculares diversas (Figura 7). Em geral, os doentes demoram muito tempo para procurar auxílio médico, pois passam uma boa parte da vida interpretando as lesões repetitivas com naturalidade. A mutação está localizada no fator de crescimento neuronal beta (NGF*). Os fatores de crescimento neuronais são moléculas necessárias para a diferenciação e a sobrevivência de grupos específicos de neurônios. É interessante notar a diferença de fenótipo entre a mutação no NGF*, presente na NSAH tipo V, e a mutação no seu receptor (NTRK1), presente na NSAH tipo IV. Neste último caso, o fenótipo é muito mais agressivo e inclui acometimento não só periférico, mas também cognitivo.



Figura 7. Paciente acometido por neuropatia sensitiva e autonômica tipo V, com lesões acrais decorrentes da perda de sensibilidade dolorosa.

Doença de Fabry (angiokeratoma corporis diffusum)

Trata-se de uma doença hereditária ligada ao cromossomo X. Há deficiência de alfagalactosidase A (ceramida triexosidase). Essa deficiência enzimática leva ao acúmulo de glicoesfingolípides em homozigotos. Há depósito intenso de lípides em diversos tecidos, como pele, sistema nervoso, endotélio vascular, sistema cardiovascular, rins e olhos. As manifestações neurológicas da doença são devidas ao depósito de glicolípides em gânglios dorsais e neurovegetativos, células perineurais e axônios mielinizados e não mielinizados. Geralmente, os doentes do sexo masculino apresentam dor intensa e paroxística em membros inferiores e mãos, de padrão neuropático. Há eritema maculopapular vermelho-arroxeado no tronco, angiectasias de pele, conjuntiva, leito ungueal e mucosa oral. A função renal se deteriora com a progressão do quadro. Na idade adulta, pode haver acidentes vasculares encefálicos causados pelo depósito dos esfingolípides nos diversos tecidos corporais.

As manifestações autonômicas incluem hipo-hidrose ou anidrose, diminuição da produção de saliva e lágrima. Há diminuição da resposta eritematosa cutânea ao arranhão ou ao teste da histamina e dismotilidade intestinal. O diagnóstico definitivo reside na pesquisa de alfagalactosidase A em culturas de fibroblastos de pele ou leucócitos. A terapia de reposição enzimática pode melhorar a evolução do quadro.

Neuropatia autonômica relacionada a doenças infecciosas Botulismo

A bactéria anaeróbia Clostridium botulinum produz uma neurotoxina que tem a propriedade de se ligar aos terminais pré-sinápticos. Isso compromete a liberação de acetilcolina das vesículas de armazenamento, prejudicando a interação entre nervo e fibra muscular, levando ao acometimento neuromuscular agudo. Inicia-se com quadro intestinal, evolui com acometimento neurovegetativo e paralisia flácida descendente que acomete inicialmente a musculatura ocular extrínseca e bulbar, e posteriormente os membros. Os sintomas neurovegetativos são eminentemente de disfunção colinérgica. Pupilas dilatadas, com pobre resposta à luz e à acomodação são características e auxiliam no diagnóstico diferencial com *miastenia gravis*, em que não há acometimento pupilar. Constipação, embaçamento visual, retenção urinária, sialosquese e secura ocular são sintomas comumente associados.

Os sintomas neurovegetativos são muito frequentes nesse distúrbio e podem ocorrer na ausência de distúrbio motor e de pares cranianos, e persistir após a resolução do quadro motor. Pode também se apresentar como um déficit colinérgico subagudo, sem evidência clínica ou eletromiográfica de distúrbio de junção mioneural. O tratamento é focado em medidas de suporte e eliminação da fonte de toxina. Antitoxina trivalente endovenosa pode barrar a progressão da doença e reduzir a mortalidade, que permanece em torno dos 15%.

Infecção por HIV

Apesar de se conhecer o acometimento do SNNV em doentes com aids, recentemente tem-se relatado disautonomia em doentes soropositivos. A gravidade do acometimento neurovegetativo parece seguir um contínuo crescente desde os estágios iniciais da infecção até os quadros mais graves e avançados. Além do efeito direto do vírus, somam-se outros danos, como estados de déficit de vitaminas, toxinas, drogas e desnutrição. Os sintomas de disautonomia incluem hipotensão ortostática, pré-síncope, distúrbios sudomotores, disfunção esfincterianas e impotência. Testes neurovegetativos evidenciam acometimento simpático e parassimpático do SNNV.

Doença de Chagas

Endêmica no Brasil, a doença é causada por infecção pelo protozoário Trypanosoma cruzi. A transmissão por vetores é a forma mais comum em nosso meio, e a transfusão sanguínea responde por diversos casos em áreas não endêmicas, como nos países desenvolvidos. A doença apresenta fase aguda, seguida por fase indeterminada e posteriormente crônica. O acometimento do SNNV se dá na fase crônica. Nela, há acometimento do trato digestivo e do coração. Queixas intestinais incluem constipação, sialorreia, disfagia, além de megaesôfago e megacólon. Essas alterações ocorrem por causa da denervação do plexo mioentérico (Auerbach) e submucoso (Meissner). As manifestações cardiovasculares incluem déficit de aumento da PA ao ortostatismo, bradicardia de repouso, distúrbios de condução, arritmias e insuficiência cardíaca congestiva. A patogênese exata da disfunção autonômica ainda não está resolvida e inclui lesão neural direta durante a fase aguda, lesão imunomediada ou ambas.

Moléstia de Hansen

A infecção pelo bacilo Mycobacterium leprae causa distúrbio neurovegetativo. A disfunção autonômica mais bem documentada é a anidrose focal. Em geral, ocorre associada ao déficit de sensibilidade dolorosa e térmica nas partes mais frias do corpo. Esses achados são as manifestações mais precoces da doença, causados por denervação cutânea. Testes específicos mostram função sudomotora comprometida. Os exames clássicos são testes da histamina e pilocarpina. Outros distúrbios neurovegetativos podem ocorrer, como sudorese gustatória, síncope e disfunção erétil. Testes específicos demonstram também acometimento simpático e parassimpático cardíaco. As alterações autonômicas cutâneas estão presentes em indivíduos com doença nas formas lepromatosa, tuberculoide ou borderline, e não são específicas de um tipo histopatológico específico.

Difteria

Após algumas semanas do quadro de difteria cutânea ou faríngea, pode ocorrer neuropatia sensitivomotora mediada por toxinas. A difteria é caracterizada por mononeuropatia craniana, fraqueza muscular simétrica, ataxia sensitiva (pseudotabes) e reflexos profundos hipoativos ou ausentes. No início da doença, até 50% dos doentes apresentam quadro de embaçamento visual, em que há deficiência de acomodação visual com resposta pupilar à luz inalterada. O não acometimento pupilar é uma característica clínica de grande importância e faz a diferenciação da neuropatia diftérica, nas fases iniciais, com o botulismo. Pode haver quadro de bexiga neurogênica e também acometimento vagal, talvez em razão da miocardite, que provoca taquicardia de repouso.

Neuropatias tóxicas

Há uma grande lista de agentes potencialmente tóxicos que podem causar neuropatia autonômica, como solventes orgânicos, acrilamida de uso industrial, arsênico, tálio e outros metais pesados. No entanto, manifestações autonômicas significativas são raramente observadas após a exposição a esses agentes. A manifestação mais frequente inclui hiper ou hipo-hidrose distal. Toxinas marinhas podem causar alteração autonômica, a mais prevalente ocorre por ingestão de peixes ciguatóxicos. Essa alteração provoca hipotensão ortostática, bradicardia, modificações pupilares e hipersalivação. Agentes utilizados em tratamento quimioterápico podem causar alterações autonômicas. Vincristina é associada a quadros de hipomotilidade intestinal, atonia vesical e hipotensão ortostática. Em geral, essas alterações são revertidas após alguns meses de interrompido da droga. Cisplatina e paclitaxel também estão associados a alterações autonômicas. Outras drogas implicadas em acometimento neurovegetativo são amiodarona, perexilina e pentamidina.

Tratamento sintomático da neuropatia autonômica

O tratamento sempre é dirigido à doença de base. No entanto, na maior parte dos casos, esse tratamento é de difícil realização ou demora muito tempo, havendo necessidade de lançar mão de terapêuticas que visem a proporcionar maior conforto. Essas intervenções podem ser

Neuropatias periféricas a	outonômicas¹4
Aguda ou subaguda	
Ganglionopatia autonômica	autoimune
Neuropatia autonômica paraneoplásica	Neuropatia paraneoplásica panautonômica
	Neuropatia entérica paraneoplásica
	Síndrome miastênica de Eaton-Lambert
Síndrome de Guillain-Barro	
Porfíria aguda	
Botulismo	
Neuropatias tóxicas	Agentes quimioterápicos: derivados da cisplatina, vincristina, paclitaxel
	Metais pesados: tálio, arsênico e mercúrio
	Solventes orgânicos
	Acrilamida de uso industrial
	Ingestão de peixes ciguatóxicos
	Amiodarona
	Pentamidina
	Perexilina
Crônica	
Diabete melito	
Amiloidose	
Neuropatias hereditárias se	nsitivas e autonômicas
PAF (pure autonomic failure) - falência autonômica pura
Anidrose crônica idiopática	
Sindrome de Adie	
Sindrome de Ross	
Síndrome da taquicardia po	ostural (não são todos os casos)
Neuropatia associada à sín	drome de Sjögren
Neuropatia de fibras finas i	diopática
Doenças infecciosas (Chag	as, moléstia de Hansen, HIV, difteria)

tanto farmacológicas quanto não farmacológicas e são direcionadas a cada sintoma relacionado às diversas disfunções autonômicas presentes. A seguir, os sintomas neurovegetativos mais frequentes e as medidas que podem ser empregadas para o seu manejo sintomático.

Hipotensão ortostática

A educação do doente tem papel fundamental no manejo clínico desse sintoma. Dietas volumosas, com grande quantidade de carboidratos, especialmente em climas quentes, em que haja maior vasodilatação periférica, podem piorar sintomas de hipotensão postural. O doente deve evitar mudanças bruscas de decúbito, especialmente ao acordar, pela manhã, um momento em que a PA é normalmente mais baixa. Alguns doentes apresentam poliúria noturna que é relacionada ao decúbito horizontal prolongado. Há perda de água livre e sal durante à noite, o que pode contribuir para a hipotensão postural matinal.

Muitos doentes respondem positivamente à inclinação da cabeceira dos leitos, o que pode diminuir as perdas noturnas relacionadas ao decúbito e minimizar os efeitos da hipotensão postural. Diversos tipos de exercícios físicos que visam a aumentar o retorno venoso dos membros inferiores podem ser empregados, especialmente em situações em que os doentes necessitem permanecer em ortostatismo por período prolongado, como colocar-se na ponta dos pés diversas vezes, de forma a contrair os músculos da panturrilha, e realizar compressão abdominal. As meias elásticas de média compressão podem ser benéficas em muitas situações. O aumento da ingestão de água pode auxiliar, associado ao aumento da ingestão de sal. Pode-se ingerir até 10 litros de água por dia e 10 gramas de sal, caso o doente não possua patologias associadas que impeçam que o corpo maneje esse aumento de volemia. O café após as refeições ajuda a diminuir a vasodilatação pós-prandial e causa taquicardia, diminuindo a intensidade de quadros de pré-síncope associados a esse período^{3,10}.

Fludroidrocortisona (de 0,1 a 0,3 mg/dia) tem ação mineralocorticoide e é de grande auxílio nas medidas farmacológicas. Age atenuando a dificuldade de reter sal desses doentes e torna os vasos periféricos mais sensíveis às substâncias pressóricas. Em doses habituais, pode causar mais comumente edema de tornozelo e hipocalemia.

A droga desmopressina (de 5 a 40 mg intranasal ou 400 mg oral à noite) é um potente agonista do receptor de vasopressina-2. Tem grande atividade diurética, sem atividade pressórica direta. Quando utilizada com fludrocortisona, proporciona menor diurese noturna, sem que ocorra natriurese significativa.

Midodrine é um agonista adrenérgico alfa-1 de ação periférica que pode diminuir os sintomas em razão dos efeitos simpatomiméticos. Pode ser usado de 2,5 a 10 mg, 3 vezes ao dia. Ao utilizá-lo, deve-se estar atentos à resposta pressórica excessiva decorrente da hipersensibilidade por denervação dos receptores periféricos.

A piridostigmina pode ser utilizada pelo efeito positivo sobre o tráfego gangliônico simpático. Essa molécula proporciona aumento da PA em posição ortostática preferencialmente, causando pouca hipertensão supina, um efeito colateral encontrado frequentemente nos doentes acometidos^{3,11}.

Disfunção autonômica gastrintestinal

A gastroparesia diabética responde ao controle dos níveis glicêmicos e deve ser prioridade nos acometidos, os quais devem ser orientados a realizar maior número de refeições, com quantidade menor de alimentos. Procinéticos, como metoclopramida (10 mg, 30 minutos antes das refeições) e domperidona (10 a 20 mg, 4 vezes ao

dia), podem contribuir para a melhora do quadro. A eritromicina também pode ser usada com esse propósito (250 mg, 3 vezes ao dia). Nos raros casos refratários a essas medidas, pode-se realizar a colocação de uma jejunostomia. A hipomotilidade intestinal pode ser controlada com aumento de fibras, fluidos e laxativos osmóticos.

Alguns doentes apresentam episódios de hipermotilidade intestinal de forma intermitente. Nesse caso, dietas sem glúten e restrição de lactose podem ser tentadas. Alguns doentes podem se beneficiar de colestiramina, clonidina, análogos de somatostatina, suplementos de enzimas pancreáticas e antibióticos, como metronidazol.

Neuropatia autonômica genital

O tratamento da disfunção erétil neuropática inclui primariamente medicações orais. Outras causas de disfunção erétil devem ser excluídas, principalmente o uso concomitante de medicações. Inibidores da fosfodiesterase-5 causam relaxamento de músculos liso e aumento de fluxo sanguíneo para o corpo cavernoso. O sildenafil (50 mg) é o mais utilizado em doentes com disfunção autonômica. Tadalafil (20 mg) e vardenafil (20 mg) também podem ser empregados. Essas medicações não devem ser utilizadas naqueles que apresentem doença cardíaca isquêmica instável, hipotensão ortostática ou hipotensão arterial sistêmica significativa, ou que façam uso de nitratos. Outras opções incluem injeções intracavernosas de substâncias vasoativas, como papaverina, fentolamina e prostaglandina E. Substâncias vasoativas intrauretrais também pode ser utilizadas, além de dispositivos de ereção a vácuo ou anéis de constrição. Implantes protéticos podem ser utilizados em casos refratários. Em mulheres com neuropatias autonômicas, cremes de estrógeno e lubrificantes vaginais podem proporcionar maior conforto local.

Disfunção autonômica do trato urinário

A primeira intervenção é a estimulação da micção programada, com horários preestabelecidos, auxiliados pela manobra de Valsalva ou de Credé (compressão suprapúbica). A terapia primária em casos de atonia detrusora decorrente de quadro neurovegetativo é a autocateterização intermitente. O intervalo entre as cateterizações deve proporcionar volume residual pós-miccional inferior a 100 mL e impedir a incontinência. Agonistas colinérgicos (betanecol 10 a 30 mg, 3 vezes ao dia) têm um efeito muito limitado em casos de atonia.

Hiperidrose

A hiperidrose distal pode ocorrer no início do quadro de neuropatia periférica autonômica. O acometimento mais proximal geralmente está associado com quadro mais avançado da doença. Agentes anticolinérgicos, como triexifenidil, propantelina e glicopirrolato (que não cruzam a barreira hematoencefálica), podem auxiliar nesses casos, geralmente requerendo altas doses. Injeções intradérmicas de toxina botulínica A são benéficas em muitos casos. Simpatectomia é raramente necessária. A hipo-hidrose é um desafio ainda maior com tratamento efetivo inexistente.

Considerações finais

Os distúrbios do SNNV são extremamante prevalentes. As bases anatômicas e fisiológicas do funcionamento facilitam a identificação de sinais e sintomas decorrentes de afecções. Diferentes tipos de testes de auxílio diagnóstico são capazes de confirmar e quantificar o acometimento do SNNV, localizado ou sistêmico. Uma abordagem objetiva da presença de acometimento concomitante de outros sistemas permite o estabelecimento do diagnóstico etiológico e pode guiar o início do tratamento da doença de base. Mesmo após o início dessa terapêutica, muitos doentes necessitam de controle dos sintomas mais incapacitantes, que pode ser realizado de forma farmacológica ou comportamental, tendo por objetivo devolver-lhes qualidade de vida suficiente para que possam continuar a desenvolver as atividades de forma autônoma.

Referências bibliográficas

- Kandel ER, Schwartz J, Jessell TM. Principles of neural sciences. 4th ed. Philadelphia: McGraw-Hill; 2000.
- Bradley WG, Daroff RB, Fanichel GM. Neurology in clinical practice. The neurological disorders. 3rd ed. London: Butterworth-Heinemann Medical; 2003.
- Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. Lancet. 2005;365:1259-70.
- Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. Neurology. 1996;46(5):1470-77.
- Low PA. Testing the autonomic nervous system. Semin Neurol. 2003;23:407-21.
- Hoitsma JPH, Reulena M, Baetsb M de, Drentc F, Spaansa CG. Faber Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder. J Neurol Sci. 2004;227:119.
- Verpoorten N, De Jonghe P, Timmerman V. Disease mechanisms in hereditary sensory and autonomic neuropathies. Neurobiol Dis. 2006;21:247-55.
- 8. Freeman R. Neurogenic orthostatic hypotension. N Engl J Med. 2008;(6):358-66.
- Andrade DC, Baudic S, Attal N, Rodigues CL, Caramelli P, Lino AM, et al. Beyond neuropathy in hereditary sensory and autonomic neuropathy type V: cognitive evaluation. Eur J Neurol. 2008;15:712-9.
- Bouvette CM, McPhee BR, Opfer-Gehrking TL, Low PA. Role of physical countermaneuvers in the management of orthostatic hypotension: efficacy and biofeedback augmentation. Mayo Clin Proc. 1996; 1(9):847-53.
- Singer W, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, Hilz MJ, Bharucha AE, Low PA. Acetylcholinesterase inhibition: a novel approach in the treatment of neurogenic orthostatic hypotension. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74(9):1294-8.
- Iodice V, Sandroni P. Autonomic Neuropathies. Continuum (Minneap Minn). 2014;20(5):1373-97.
- Dyck PJ, Thomas PK. Peripheral Neuropathy. 4th ed. Philadephia: Elsevier Saunders: 2005.
- 14. Mathias CJ, Bannister R. Autonomic Failure. 5th ed. Oxford; 2013.
- Freeman R, Kaufmann H. Disorders of orthostatic tolerance—orthostatic hypotension, postural tachycardia syndrome, and syncope. Continuum Lifelong Learning Neurol. 2007;13(6):50-88.
- Mathias CJ, Low DA, Iodice V, Owens AP, Kirbis M, Grahame R. Postural tachycardia syndrome—current experience and concepts. Nat Rev Neurol. 2011;8:22-34.

Edmar Zanoteli Mary Souza de Carvalho

SUMÁRIO

Introdução, 502

Distrofias musculares, 502

Distrofinopatias, 502

Distrofias musculares de cinturas, 503

Outras formas de distrofias musculares, 504

Miopatias congênitas, 506

Distrofias musculares congênitas, 506

Miopatias congênitas estruturais, 507

Doenças dos canais iónicos, 507

Miopatias metabólicas, 509

Glicogenoses, 509

Lipidoses, 509

Miopatias mitocondriais, 510

Miopatias inflamatórias, 511

Miopatias endócrinas, infecciosas e tóxicas, 512

Miopatias endócrinas, 512

Miopatias infecciosas, 512

Miopatias tóxicas, 513

Outras condições clínicas sistêmicas, 514

Exames subsidiários nas miopatias, 514

Creatinoquinase, 514

Eletroneuromiografia, 515

Biópsia muscular, 515

Exames de imagem, 515

Estudo molecular, 516

Referências bibliográficas, 516

Introdução

As miopatias compõem um grupo amplo de doenças geneticamente determinadas ou adquiridas durante a vida, que cursam com algum tipo de disfunção do tecido musculoesquelético. Entre as miopatias de causa genética, as mais frequentes são as distrofias musculares, as miopatias congênitas, as síndromes miotônicas e as miopatias metabólicas, todas podendo apresentar formas congênitas com manifestações já no primeiro ano de vida, formas de início na infância e formas de início em jovens ou adultos. Quanto às miopatias adquiridas, muitas são autolimitadas e transitórias, persistindo apenas enquanto há um evento

sistêmico causal, como um efeito tóxico medicamentoso ou processos infecciosos virais. Várias formas de doenças sistêmicas podem afetar o tecido muscular, entre as quais se destacam as endocrinopatias, colagenoses, neoplasias e infecções. Um grupo importante de miopatias adquiridas são as inflamatórias, incluindo polimiosite, dermatomiosite, miopatia necrotizante e miosite por corpos de inclusão. Neste capítulo, serão abordadas as principais formas de miopatias, com ênfase especial em diagnóstico e abordagem terapêutica.

Distrofias musculares

Distrofinopatias

As distrofias musculares de Duchenne (DMD) e de Becker (DMB) são doenças alélicas de herança recessiva ligada ao cromossomo X causadas por mutações no gene DMD (cromossomo Xp21), que codifica a proteína distrofina – uma proteína de 427 kDa localizada junto à parte interna da membrana plasmática das fibras musculares¹⁰. Essa deficiência resulta em deterioração contínua das fibras (necrose muscular) com substituição do tecido muscular por gordura e tecido conjuntivo.

A DMD é a miopatia mais comum na infância, com uma incidência de 1:3.000 nascimentos do sexo masculino, sendo caracterizada por fraqueza muscular progressiva com início entre 3 e 5 anos de idade (Figura 1A)². A criança assume uma marcha com báscula da bacia (anserina), com uma postura hiperlordótica, e ao levantar-se do chão faz o clássico levantar de Gowers, em que se apoia nas pernas, nos joelhos e no quadril sucessivamente, para assumir a posição ereta. Os músculos das porções proximais dos membros são afetados mais intensamente, levando à perda da deambulação por volta dos 9 a 10 anos de idade. Deficiência mental pode estar presente em até 40% das crianças. O óbito ocorre frequentemente por insuficiência respiratória, geralmente na terceira década de vida.

Por sua vez, a DMB tem um fenótipo mais heterogêneo quanto a idade de início e velocidade da progressão.Os pacientes geralmente mantêm-se ambulantes além dos 13 a 14 anos de idade. Em ambas, DMD e DMB, pode ocorrer miocardiopatia. A presença de pseudo-hipertrofia de panturrilha é muito característica em ambos os casos. As duas formas são caracterizadas por altos níveis séricos de creatinoquinase (CK), já detectáveis mesmo em fases pré-sintomáticas.

O exame de biópsia muscular revela fibras musculares em degeneração com infiltrado conjuntivo-gorduroso endomisial e perimisial (Figura 1B). Na DMD, as análises imuno-histoquímicas (IM) e de Western blot (WB) detectam ausência da expressão da distrofina (Figura 1, C e D), enquanto na DMB é detectada redução parcial da quantidade ou do tamanho da proteína^{2,10}. Assim, a presença de distrofina parcialmente funcional é suficiente para suprimir o fenótipo de DMD, levando a um quadro clínico mais brando de DMB.

Estudos moleculares têm mostrado que aproximadamente 75% dos pacientes com DMD/DMB apresentam deleção ou duplicações no gene da distrofina². No restante, ocorrem mutações pontuais distribuídas por todo o gene. A principal explicação para a diferença do fenótipo observada entre DMD e DMB é a teoria da matriz de leitura: a ausência da distrofina observada na DMD é causada por mutações que alteram o quadro de leitura



Figura 1. Distrofia muscular de Duchenne. (A) Criança com hiperlordose lombar e hipertrofia de panturrilhas. (B) Aspecto histológico
muscular distrófico, caracterizado pela presença de necroses musculares, fibras hipercontraídas (seta), infiltração conjuntivo-gordurosa
endomisial e intensa variação no tamanho das fibras (tricrômio de Gomori). (C) Ausência de imunomarcação para a proteína distrofina pela
técnica de imunoperoxidase, em comparação com a marcação normal
em uma biópsia normal (D).

translacional, levando à produção de uma proteína truncada e instável. Ao contrário, na DMB, o quadro de leitura seria mantido, levando à produção de proteína ainda funcional, mesmo que de tamanho menor. As distrofinopatias apresentam herança recessiva ligada ao cromossomo X, e dessa forma os pacientes do sexo masculino são os afetados. As mulheres portadoras, embora na maioria das vezes assintomáticas, podem apresentar manifestações clínicas de miopatia, como cardiomiopatia e fraqueza proximal dos membros, além de usualmente terem altos níveis de CK sérica. Algumas meninas podem desenvolver um quadro clínico clássico de DMD, dependendo do grau de inativação do cromossomo X não mutado10. Para a DMD, o uso de corticosteroides, como o deflazarcot e a prednisolona, tem se mostrado eficaz no alívio da progressão da doença, prolongando o período de perda da marcha em até 2 anos. Um programa amplo de reabilitação é fundamental, tanto na DMD quanto na DMB.

Distrofias musculares de cinturas

As distrofias musculares de cinturas (LGMD, do inglês ou limb-girdle muscular dystrophies), formam um grupo de miopatias de caráter progressivo com grande variabilidade clínica e genética 10. Clinicamente, a doença se manifesta por fraqueza muscular de predomínio nas porções proximais dos membros (cinturas pélvica e escapular) e atrofia muscular, afetando preferencialmente os membros inferiores. A época do início das manifestações é muito variável, desde os primeiros anos de vida até a vida adulta. Há também grande variabilidade quanto ao grau de comprometimento motor: alguns pacientes apresentam sintomatologia similar à da DMD, enquanto outros evoluem durante a vida com fraqueza muscular levemente progressiva e com mínimo comprometimento da capacidade funcional. Algumas dessas formas também manifestam comprometimento cardiorrespiratório.

Em praticamente todos os casos, o valor sérico da CK encontra-se acima do limite superior da normalidade, mesmo nos indivíduos portadores assintomáticos. O exame de biópsia muscular revela alterações distróficas de intensidade variável. Atualmente, por meio de IM e/ou WB na biópsia muscular e de estudo molecular, pode-se classificar as LGMD conforme a deficiência proteica e/ou o defeito genético10. As formas de herança autossômica dominante constituem o tipo 1 (LGMD1) (Quadro 1) e as formas autossômicas recessivas, o tipo 2 (LGMD2) (Quadro 2)11. No grupo LGMD2, os tipos mais comuns são causados pela deficiência das proteínas calpaína (LGM-D2A), disferlina (LGMD2B), sarcoglicanas (α , β , γ e δ) (LGMD2C a 2F), anoctamina 5 (LGMD2L) e FKRP (LGM-D2I). As formas de LGMD1 são bem mais raras, tanto no Brasil quanto em outras partes do mundo, e os principais tipos são causados por mutações nos genes da miotilina, caveolina-3, lamina A/C e desmina.

LGMD1	Gene/locus	Proteína deficiente	Outras formas clínicas associadas
LGMD1A	MY07/5q31	Miotilina	Miopatia miofibriliar
LGMD1B	LMNA/1q11-21	Lamina A/C	Distrofia muscular de Emery-Dreifuss; cardiomiopatia dilatada; DMC com deficiência de lamina A/C
LGMD1C	CAV/3p25	Caveolina-3	Miopatia "rippling"; cardiomiopatia hipertrófica; hiperCKemia
LGMD1D	DES/7q	Desmina	Cardiomiopatia dilatada e defeitos de condução cardíacos
LGMD1E	DNAJB6/6q23	Proteína DNAJB6	Cardiomiopatia
LGMD1F	TNPO3/7q32	Transportin-3	
LGMD1G	HNRPDL/4q21	HNRPDL	

LGMD2	Gene/locus	Proteína deficiente	Outras formas clínicas associadas
LGMD2A	CAPN3/15q15	Calpaína-3	
LGMD2B	DYSF/2p13	Disfertina	Miopatia distal de Miyoshi
LGMD2C	SGCG/13q12	γ-sarcoglicana	
LGMD2D	SGCA/17q21	α-sarcoglicana	
LGMD2E	SGCB/4q12	β-sarcoglicana	
LGMD2F	SGCD/5q33	δ-sarcoglicana	
LGMD2G	TCAP/17q12	Teletonina	
LGMD2H	TRIM32/9q31	TRIM32	Miopatia sarcotubular
LGMD2I	FKRP/19q	FKRP	DMC tipo 1C
LGMD2J	TTN/2q24.2	Titina	Distrofia muscular dos tibiais
LGMD2K	POMT1/9q34	POMT1	DMC forma de Walker-Warburg
LGMD2L	ANO5/11p	Anoctamina 5	
LGMD2M	FKTN/9q31	Fukutina	DMC forma de Fukuyama
LGMD2N	POMT2/14q24	POMT2	DMC forma de Walker-Warburg
LGMD2O	POMGNT1/1p34.1	Proteína O-mannose beta-1,2-N- -acetilglucosaminiltransferase	DMC forma de Walker-Warburg
LGMD2P	DAG1/3p21.31	α-distroglicana (distroglicanopatia)	
LGMD2Q	PLEC1/8q24.3	Plectina	Epidermólise bolhosa

Outras formas de distrofias musculares

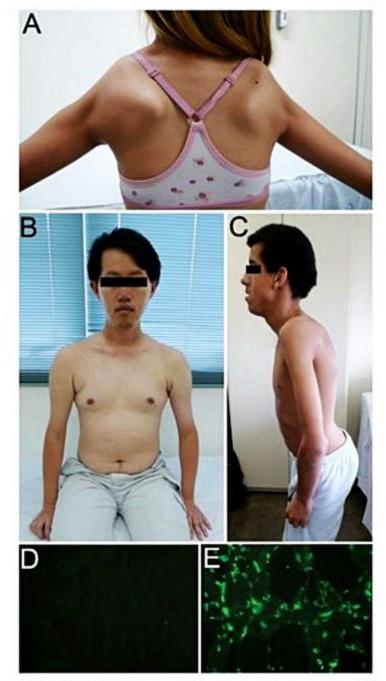
A distrofia facioescapuloumeral é uma miopatia de herança autossômica dominante causada pela deleção de um pequeno fragmento de DNA no braço longo do cromossomo 4¹². Clinicamente, caracteriza-se pelo envolvimento assimétrico da musculatura da cintura escapular, da face e dos músculos umerais (bíceps e tríceps) (Figura 2A). Os músculos fixadores da escápula são caracteristicamente afetados, assim como os peitorais. A época do início dos sintomas é variável, mas em geral as manifestações clínicas são notadas a partir da segunda década de vida. O exame de biópsia muscular revela achados miopáticos inespecíficos e, em alguns casos, reação inflamatória endomisial. O diagnóstico definitivo é obtido pelo estudo do DNA.

A distrofia miotônica (DM), ou doença de Steinert, é uma miopatia de herança autossômica dominante caracterizada por miotonia, fraqueza muscular de predomínio nas porções distais dos membros e manifestações sistêmicas (catarata, endocrinopatias, cardiopatias, calvície precoce e outras) (Figura 2B)19. È a forma de distrofia muscular mais comum na vida adulta, com uma prevalência aproximada de 5:100.000. Em gerações sucessivas, ocorre o fenômeno da antecipação em que as manifestações clínicas tornam-se mais graves e de início mais precoce. A mutação na DM ocorre em um gene identificado na porção proximal do braço longo do cromossomo 19 (DMPK, 19q13.3), sendo causada por uma repetição expandida do trinucleotídeo CTG na região 3' não traduzida do gene, o que acarreta uma falha na produção da proteína miotoninaquinase. Uma forma de DM com quadro clínico semelhante está associada à expansão do CTG no íntron 1 do gene ZNF9, e é conhecida como DM tipo 2¹⁹. Nos casos que exibem manifestações clínicas típicas da doença (paresia nas porções distais dos membros, miotonia e calvície), o diagnóstico clínico torna-se fácil. Nos casos subclínicos, ou nos parentes de indivíduos afetados, os melhores métodos para o diagnóstico são a eletroneuromiografia, que revela descargas miotônicas ao lado de potenciais miogênicos, e o exame ocular (slit-lamp), que evidencia a catarata. O diagnóstico definitivo é feito pelo estudo do DNA.

A distrofia muscular de Emery-Dreifuss é uma forma rara de distrofia muscular de herança recessiva ligada ao X (deficiência da proteína emerina localizada na membrana nuclear) ou autossômica dominante (deficiência da proteína lamina A/C localizada na membrana nuclear)10,20. Clinicamente, observam-se fraqueza e atrofia muscular de evolução lentamente progressiva, predominando na musculatura umeral e peroneal (Figura 2C). Caracteristicamente, ocorrem retrações musculares de início precoce afetando preferencialmente as articulações dos tornozelos, calcâneo e joelhos. Há limitação para os movimentos da coluna vertebral e para flexão do pescoço. A maioria dos pacientes apresenta cardiomiopatia e defeitos da condução atrioventricular, os quais exigem implante de marca-passo cardíaco nas primeiras duas décadas de vida. Em razão da gravidade do comprometimento cardíaco nesses pacientes, o diagnóstico precoce é fundamental. A determinação da deficiência da emerina em fragmentos musculares desses pacientes por IM ou WB confirma o diagnóstico (Figura 2, D e E).

A distrofia oculofaríngea (DOF) é uma forma rara de distrofia muscular de início após a quinta década de vida, que se caracteriza por ptose palpebral, disfagia, disfonia e fraqueza dos grupos musculares proximais dos membros. Pode ser decorrente tanto de herança autossômica dominante quanto recessiva; e as duas formas são causadas por expansão do trinucleotídeo GCG no primeiro éxon do gene PABPN1 (14q11.1), responsável pela poliadenilação do RNAm no núcleo celular. A forma recessiva ocorre em razão da expansão do GCG (sete vezes) nos dois alelos do gene e é clinicamente indistinguível da forma autossômica dominante. A evolução nas duas formas é extremamente lenta. O diagnóstico é baseado nos achados clínicos e de biópsia muscular em que são observadas alterações miopáticas ao lado de vacúolos marginados. Ao estudo ultraestrutural, observam-se as características inclusões nucleares tubulofilamentosas.

As miopatias distais compõem um grupo de doenças caracterizadas pelo acometimento predominante dos músculos das porções distais dos membros. A biópsia muscular revela alterações tipicamente miopáticas em associação com anormalidades miofibrilares e vacúolos marginados. As principais formas são a doença de Welander (2p13), a forma finlandesa (mutações no gene da titina), a forma de Miyoshi (mutações no gene da disferlina) e a forma de Nonaka (9p1-q1)¹⁸. A forma de Welander apresenta início na vida adulta com herança autossômica dominante, e manifesta-se com paresia



■ Figura 2. Outras formas de distrofias musculares. (A) Escápula alada e atrofia humeral na distrofia fascioescapuloumeral. (B) Face miopática e calvície na distrofia miotônica de Steinert. (C) Retrações musculares cervicais e em membros superiores na distrofia muscular de Emery-Dreifuss. (D) Ausência de marcação para a proteína emerina na membrana dos núcleos das fibras musculares em contraste com marcação normal da lamina A/C (E) na forma ligada ao X da distrofia muscular de Emery-Dreifuss.

inicialmente nas mãos e posteriormente nas pernas, de evolução lentamente progressiva. A forma finlandesa também apresenta início na vida adulta e herança autossômica dominante com a fraqueza predominando nas porções distais dos membros inferiores. Na forma de Miyoshi, o início em geral ocorre após a primeira década de vida e a fraqueza predomina nos músculos do compartimento posterior dos membros inferiores. Na forma de Nonaka, a fraqueza predomina inicialmente nos músculos do compartimento anterior dos membros inferiores.

Miopatias congênitas

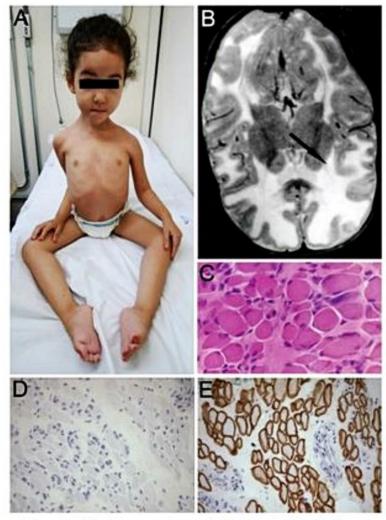
Distrofias musculares congênitas

As distrofias musculares congênitas (DMC) são caracterizadas por comprometimento muscular desde o nascimento ou no primeiro ano de vida, configurando um quadro de retardo do desenvolvimento motor ou síndrome da criança hipotônica5.6. Na biópsia muscular, nota-se tecido muscular distrófico, mas sem substrato histopatológico específico. As principais características clínicas incluem hipotonia muscular, fraqueza, atrofia muscular e retrações fibrotendíneas, sendo o curso variável, desde estacionário a progressivo, de acordo com o subtipo de DMC. A membrana da fibra muscular (sarcolema) é provida por uma série de ligações em cadeia, que vão desde a unidade contrátil do músculo até a lâmina basal e a matriz extracelular (MEC). O primeiro elo dessa cadeia é a distrofina, localizada próximo ao lado interno do sarcolema, que por meio do seu terminal N se liga à F-actina e por meio do terminal C, à beta-distroglicana (β-DG), que é uma proteína transmembrana. Esta, por sua vez, liga-se à alfa-distroglicana (α-DG), localizada na face externa do sarcolema, a qual para efetivar as suas ligações com os componentes da MEC precisa ser glicosilada, o que ocorre por meio da ação de enzimas denominadas glicosiltransferases⁴. Depois de glicosilada, a α-DG liga--se com diferentes proteínas da MEC, das quais a mais abundante é a laminina α-2 (merosina), que por sua vez estabelece ligações indiretas com a rede de miofibrilas formada pelas três unidades do colágeno VI. As formas mais frequentes de DMC resultam de mutações nos genes que codificam a merosina e as três subunidades do colágeno VI, o que leva a um defeito na estabilidade mecânica da fibra. Por outro lado, mutações nos genes que codificam as diversas formas de glicosiltransferases levam a um grupo de DMC caracterizadas por defeitos de glicosilação da α-DG. Há também outras formas mais raras de DMC, cuja etiopatogenia relaciona-se com o déficit de proteínas não diretamente relacionadas com a estabilidade do sarcolema e, ainda, um grupo heterogêneo de pacientes com DMC, genericamente denominado DMC merosina- positiva, cujo defeito genético ou deficiência proteica ainda não foram identificados.

Os pacientes com deficiência da merosina (DMC 1A), em torno de 40 a 50% dos casos, apresentam um fenótipo mais grave, e a grande maioria nunca chega a deambular (Figura 3A)⁶. O comprometimento respiratório manifesta-se gradativamente, levando à necessidade de suporte ventilatório na segunda década de vida. O nível de CK encontra-se aumentado. Caracteristicamente, a neuroimagem evidencia alteração difusa da substância branca cerebral, que é atribuída à deficiência da merosina na membrana basal dos vasos cerebrais, porém tal disfunção não leva a manifestações clínicas de caráter central, como deficiência mental (Figura 3B). A biópsia muscular apresenta-se extremamente distrófica, mas sem substrato histopatológico específico (Figura 3C). O estudo

imuno-histoquímico da merosina é facilmente efetuado na biópsia muscular, utilizando anticorpos comerciais que identificam diferentes fragmentos da merosina (Figura 3, D e E). Por conta dessa facilidade e do aspecto clínico e de neuroimagem característicos, em geral o diagnóstico molecular não é considerado uma prioridade.

A forma de Ullrich, também conhecida como hipotônico-esclerótica, é a segunda forma mais frequente de DMC e é causada por mutações nos genes que codificam as três subunidades do colágeno VI: α–2 (COL6A2, locus 21q22.3), α–3 (COL6A3, locus 2q37 e α–1 (COL6A1, locus 21q22.3)⁶. É caracterizada pela presença de frouxidão ligamentar (hiperextensibilidade) nas articulações distais e retrações articulares nas proximais, especialmente nos cotovelos, joelhos e quadris; e evolução grave com cifoescoliose e insuficiência respiratória restritiva. Outros achados característicos incluem hiper-hidrose, calcanhar saliente, dismorfismo facial e pele áspera com hiperqueratose folicular e aspecto micropapular. Dependendo do



■ Figura 3. Distrofia muscular congênita com deficiência de merosina. (A) Criança com fraqueza e atrofia muscular generalizada, com deformidades osteoesqueléticas difusas e aspecto facial miopático. (B) Extensas áreas de alteração da substância branca periventricular e do centro semioval ao exame de ressonância magnética do sistema nervoso central (seta). (C) Aspecto distrófico na biópsia muscular, caracterizado por acentuada variação no tamanho das fibras com infiltrado conjuntivo endomisial e perimisial (hematoxilina & eosina). (D) Ausência de imunomarcação para proteína merosina na membrana basal das fibras musculares. (E) Imunomarcação normal para a proteína distrofina.

tipo de mutação e da sua influência no arranjo miofibrilar do colágeno, pode ocorrer o fenótipo Bethlem de características mais benignas.

A forma de DMC com espinha rígida é mais rara, sendo caracterizada pela limitação acentuada dos movimentos da coluna vertebral, especialmente para a flexão da coluna toracolombar e cervical, decorrente de contratura dos músculos extensores da coluna. O gene SEPN1, associado com essa forma de DMC, codifica a proteína selenoproteína-N1, que apresenta atividade enzimática catalisadora em processos de óxido-redução, e está envolvida no metabolismo do selênio, no amadurecimento muscular, no tráfico intracelular e na homeostase do cálcio.

Os defeitos da O-glicosilação da α-DG são a causa das formas mais graves de DMC: formas de Fukuyama (FDMC), muscle-eye-brain (MEB) e síndrome de Walker-Warburg (WWS)4. Proteínas como POMGnT1, fukutina, FKRP, LARGE, POMT1 e POMT2 atuam como glicosiltransferases transferindo açúcares à α-DG e assim permitem a sua ligação com a merosina, a agrina e a neurexina da MEC. As DMC com defeitos da glicosilação mostram um enorme espectro de manifestações clínicas, que varia desde alterações miopáticas leves até grave comprometimento do SNC, do tipo malformação cortical, com cistos cerebelares e alterações da substância branca, associados ou não a alterações oculares. A quantidade de α-DG glicosilada pode ser detectada imuno-histoquimicamente na biópsia muscular e ser um bom indicador para a seleção do teste molecular, não permitindo, porém, identificar o subtipo da distroglicanopatia. As mutações do gene FKRP são as mais frequentes e, além da forma de DMC tipo 1C caracterizada por perda progressiva da capacidade para a marcha, hipertrofia muscular, insuficiência respiratória restritiva, comprometimento do sistema nervoso central e grande elevação da CK no sangue, também originam um fenótipo mais leve, com início na vida adulta e comprometimento muscular puro (LGMD2I). Recentemente, um fenótipo que parece ser específico de DMC, caracterizado por fraqueza cervical acentuada, foi descrito em associação com mutações no gene da lamina A/C.

Miopatias congênitas estruturais

As miopatias congênitas estruturais manifestam-se já ao nascimento ou no primeiro ano de vida, mostrando mínima ou nenhuma progressão do quadro motor⁵. O quadro clínico é caracterizado por hipotonia, atrofia e fraqueza musculares, inicialmente de predomínio proximal e de grau altamente variável, bem como deformidades articulares (Figura 4A). Em todas as formas, ocorrem pelo menos três tipos diferentes de manifestações: neonatal grave, início na infância e início na vida adulta. As miopatias congênitas estruturais são classificadas conforme a anormalidade estrutural observada nas fibras musculares pelo exame de biópsia muscular. Atualmente, entre mais de 30 tipos, as mais frequentes são: centronuclear, miotu-

bular, nemalínica, do core central, multicore e por desproporção congênita de fibras.

A miopatia nemalínica é caracterizada histologicamente pela presença de estruturas em bastão no interior das fibras musculares (rods) (Figura 4B), formadas a partir da linha Z e que expressam a proteína α-actinina⁵. A doença é causada por mutações em diversas proteínas constituintes dos filamentos finos do sarcômero, como nebulina, tropomiosina, α-actina, cofilina e troponina.

A miopatia do core central (central core) caracterizase pela presença de áreas centrais nas fibras musculares nas quais há ausência de atividade oxidativa (Figura 4C). Em cerca de 50% dos casos, a herança é autossômica dominante, ocorrendo mutações no gene RYR1, que codifica o receptor de rianodina, as quais também podem originar o fenótipo de hipertermia maligna¹. Portanto, o risco de hipertermia maligna nessa forma de miopatia é bastante elevado, e todos os familiares devem ser pesquisados antes de procedimentos cirúrgicos.

A miopatia multicore (ou minicore) é caracterizada pela presença de múltiplas áreas de ausência de atividade oxidativa no interior das fibras musculares. A maioria dos casos apresenta herança autossômica recessiva, e em algumas famílias ocorrem mutações no gene da selenoproteína-N1 e no gene RYR1. Na miopatia centronuclear há, tipicamente, persistência anormal do núcleo nas porções centrais das fibras musculares (Figura 4D)5. Na forma clínica de início na infância, as manifestações são notadas já no primeiro ano de vida e a maioria dos casos é de ocorrência esporádica; em alguns pacientes, há evidente transmissão autossômica recessiva, sendo uma parte desses casos associada a mutações no gene da anfifisina-2. Na grande maioria das formas de herança autossômica dominante, são identificadas mutações no gene da dinamina-2, proteína importante no processo de organização dos microtúbulos e de maturação celular, sendo as manifestações clínicas mais brandas e o início mais tardio, até em adultos. A miopatia miotubular, às vezes classificada entre as miopatias centronucleares, é causada por mutações no gene da miotubularina, que está envolvida no processo da miogênese. Histologicamente, as fibras musculares apresentam um aspecto fetal chamado de miotubular, com o núcleo posicionado no centro das fibras. É uma doença de herança recessiva ligada ao X. Os meninos afetados manifestam um quadro clínico extremamente grave, caracterizado por hipóxia perinatal e hipotonia neonatal, com grave comprometimento respiratório e bulbar.

A desproporção congênita de fibras (DCF) é uma forma rara de miopatia congênita caracterizada histologicamente pela presença isolada de predominância e atrofia de fibras do tipo 1 em relação às fibras do tipo 2. Em alguns casos, têm sido descritas mutações nos genes das proteínas tropomiosina-3, α-actina e selenoproteína-N1.

Doenças dos canais iônicos

As miotonias congênitas são caracterizadas pela presença de fenômeno miotônico, mas sem distrofia muscular associada. A miotonia pode ser definida como uma dificuldade para o relaxamento muscular após uma contração vigorosa. Assim, notam-se dificuldade na abertura das mãos após fechá-las de forma vigorosa ou limitação na abertura ocular após o choro. O estímulo mecânico de grupos musculares (percussão muscular) também pode desencadear miotonia. Caracteristicamente, a miotonia é mais pronunciada logo após o início do movimento e tende a melhorar após atividades musculares repetitivas (fenômeno warm-up). Como há uma atividade muscular persistente, um sinal característico é a hipertrofia muscular generalizada, conferindo a esses pacientes um aspecto atlético. Em geral, os primeiros sintomas são notados na primeira década de vida. São miopatias causadas por mutações no gene que codifica o canal de cloro (CLCN1), localizado no cromossomo 7q3514. Na miotonia congênita de Thomsen, as mutações nesse gene determinam uma herança autossômica dominante, enquanto na miotonia congênita de Becker as mutações determinam uma herança autossômica recessiva14. Na miotonia de Thomsen, praticamente não há fraqueza muscular, enquanto na forma de Becker uma fraqueza muscular residual pode se associar à miotonia. Frequentemente, há sobreposição

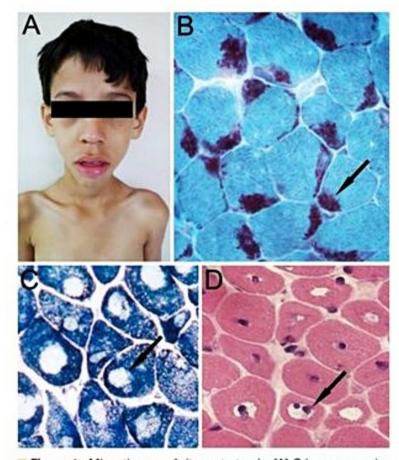


Figura 4. Miopatias congênitas estruturais. (A) Criança com miopatia nemalínica com típico aspecto facial miopático e atrofia muscular generalizada. (B) Presença de corpos nemalínicos na posição subsarcolemal (seta) na maioria das fibras musculares na miopatia nemalínica (tricrômio de Gomori). (C) Ausência de atividade oxidativa nas porções centrais das fibras musculares (seta) na miopatia do core central (NADH). (D) Núcleo posicionado anormalmente nas porções centrais da maioria das fibras musculares (seta) na miopatia centronuclear (hematoxilina & eosina).

fenotípica dessas duas formas, dificultando a diferenciação apenas por critérios clínicos. O diagnóstico das doenças miotônicas baseia-se nos achados clínicos e na presença de descargas miotônicas difusas no exame eletromiográfico. A dosagem sérica da CK e a biópsia muscular são normais. A maioria dos indivíduos com miotonia congênita não necessita de tratamento. Quando a sintomatologia é exagerada, os pacientes podem se beneficiar com o uso de medicamentos que reduzem a excitabilidade da membrana celular, aliviando as descargas miotônicas. As principais medicações utilizadas incluem sulfato de quinidina, procainamida, mexitileno, fenitoína e carbamazepina.

Mutações no gene do canal de sódio (SCN4A) causam formas mais raras de doenças miotônicas, como paramiotonias e miotonias relacionadas ao canal de sódio14. Na paramiotonia (doença de von Eulemburg), de herança autossômica dominante, os sintomas predominam na musculatura da língua, face e mãos, com pouco envolvimento da musculatura dos membros inferiores. Os sintomas iniciam-se ao nascimento ou na infância precoce e não melhoram com a idade. Quando expostos ao frio, os pacientes desenvolvem contração muscular mantida. Crises de paralisia flácida são comuns, sendo frequentemente provocadas pelo frio. A hipertrofia muscular não é tão marcante, e a miotonia nesses casos tende a piorar com a atividade física (miotonia paradoxal) e com o frio. As outras formas de miotonias relacionadas com o canal de sódio são mais raras, e em geral de herança autossômica dominante14. Tipicamente, a miotonia não é sensível ao frio e é exacerbada pela ingestão de potássio. Uma característica importante dessas formas é a significativa melhora da miotonia com a administração de acetazolamida.

As paralisias periódicas formam um grupo de doenças geneticamente determinadas relacionadas a anormalidades dos canais iônicos. Os ataques de fraqueza muscular são frequentemente desencadeados por repouso após atividade física intensa e são mais comuns pela manhã. Entre os ataques, o paciente é geralmente assintomático14. A forma mais comum é a paralisia periódica hipocalêmica, doença autossômica dominante geralmente relacionada a mutações no canal de cálcio (CACN)14. Os episódios de fraqueza são prolongados e podem ser desencadeados por refeições ricas em carboidratos, consumo de álcool, frio ou estresse. Os distúrbios da tireoide são as principais causas clínicas de paralisia periódica. As formas hipercalêmica e normocalêmica, também de herança autossômica dominante, estão relacionadas a mutações no gene do canal de sódio (SCN4A) e caracterizam-se por início dos sintomas na primeira década de vida, ataques frequentes e geralmente com duração inferior a 2 horas.

Durante as crises, é importante documentar as alterações hidroeletrolíticas e descartar causas secundárias de hiper ou hipocalemia¹⁴. Pode haver elevação da CK (mais comum nas formas hipocalêmicas) e a eletroneuromiografia (ENMG) demonstra unidades motoras com características miopáticas, porém com recrutamento reduzido. Entre as crises, contudo, o diagnóstico é difícil. Nas formas hipercalêmicas, pode haver presença de descargas miotônicas na eletromiografia. A biópsia muscular costuma ser normal, e eventualmente pode demonstrar a presença de vacúolos. O diagnóstico definitivo pode ser obtido por meio do estudo do DNA.

Miopatias metabólicas

As miopatias metabólicas são um grupo de doenças causadas por defeitos nas vias bioquímicas relacionadas à produção de ATP. Podem ser divididas em três grandes grupos: glicogenoses, lipidoses e mitocondriopatias¹⁷.

Glicogenoses

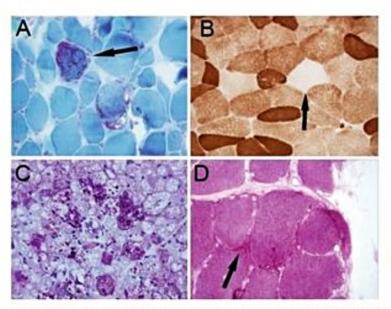
Glicogenoses (glycogen storage diseases – GSD) são distúrbios do metabolismo dos carboidratos, e muitas de suas formas acometem o músculo esquelético. Um grupo de pacientes cursa com sintomas fixos, normalmente progressivos, e com envolvimento multissistêmico, como nas deficiências de maltase ácida (GSDII, doença de Pompe), amilo-1,6-glucosidase (GSDIII, doença de Cori- -Forbes) e amilo-1,4-1,6-transglucosidase (GSDIV, doença de Andersen). Outro grupo de pacientes desenvolve sintomas recorrentes caracterizados por fraqueza, cãibras, mialgia e mioglobinúria, normalmente relacionados à atividade física, com exame clinico normal entre as crises, como observado nas deficiências de miofosforilase (GSDV, doença de McArdle), fosforilase quinase (GSDVIII), proteína quinase AMP-ativada, fosfofrutoquinase (GSDVII, doença de Tarui), fosfogliceratoquinase (GSDIX), fosfogliceratomutase (GSDX), lactato desidrogenase (GSDXI) e aldolase (GSDXII)17.

A doença de Pompe (glicogenose tipo II) é causada por mutações no gene GAA (cromossomo 17), levando a deficiência da enzima alfaglicosidase ácida (GAA), a qual é responsável pela quebra do glicogênio em glicose nos lisossomos (Figura 5C)3. O acúmulo de glicogênio nos lisossomos leva a disfunção em vários tecidos, como músculos esqueléticos e cardíaco, fígado e sistema nervoso. Há uma forma infantil em que o diagnóstico é feito nos primeiros anos de vida, e uma forma de início a partir da infância. Recém-nascidos e lactentes com a doença de Pompe apresentam cardiomegalia, hipotonia, insuficiência respiratória, fraqueza muscular, hepatomegalia, aumento do tamanho da língua, dificuldades alimentares, atraso motor e de crescimento, e falecem, em média, antes do final do primeiro ano de vida por conta de complicações cardiopulmonares. Na forma de início na infância ou na vida adulta, a manifestação principal é fraqueza muscular lentamente progressiva de predomínio nas cinturas e muitas vezes em associação com comprometimento respiratório. O exame de escolha para triagem desses casos é a medida da atividade da enzima GAA usando gota seca de sangue em papel de filtro, mas o diagnóstico definitivo é obtido por meio da determinação da redução da atividade enzimática em cultura de fibroblasto, de leucócitos ou exame de DNA. O tratamento medicamentoso é baseado na reposição enzimática intravenosa usando uma GAA recombinante biologicamente ativa (α-glicosidase ácida, rhGAA), a qual parece prolongar a sobrevida melhorando especialmente a função respiratória.

A doença de McArdle é a glicogenose mais frequente, apresenta herança autossômica recessiva e é causada pela deficiência da enzima miofosforilase decorrente de mutações no gene PYGM (cromossomo 11q13)17. A doença se manifesta em crianças ou em adultos jovens com intolerância ao exercício. Os pacientes relataram o aparecimento de căibras e mialgia após a realização de atividades físicas curtas e intensas. Contraturas e fraqueza muscular podem acompanhar o quadro. Quase todos os pacientes apresentam o fenômeno chamado second wind, que se caracteriza por alívio dos sintomas quando a atividade física é mantida em níveis mais brandos por pelo menos 10 minutos. A CK sérica encontra-se aumentada, mas pode ser normal no período intercrise. O teste isquêmico do antebraço mostra um aumento no nível de amônia sérica, mas sem aumento significativo do ácido lático. Na biópsia muscular, encontram-se acúmulos subsarcolemais e intermiofibrilares de material PAS-positivo (glicogênio) (Figura 5B), com reação histoquímica negativa para miofosforilase. O estudo do gene PYGM detecta mutações em até 90% dos casos.

Lipidoses

A oxidação de ácido graxo é responsável por boa parte da energia responsável pela manutenção do músculo em repouso e do tônus muscular; na recuperação muscular após uma atividade física e pela manutenção do funcionamento muscular durante períodos de atividade intensa



■ Figura 5. Aspectos histológicos nas miopatias metabólicas. (A) Fibra-rasgada vermelha (seta) na miopatia mitocondrial (tricrômio de Gomori). (B) Fibra com deficiência de citocromo C oxidase (seta) na miopatia mitocondrial. (C) Acentuado acúmulo de glicogênio e miopatia vacuolar na doença de Pompe (ácido periódico de Schiff). (D) Acúmulo de glicogênio subsarcolemal (seta) na doença de McArdle (ácido periódico de Schiff).

e prolongada na qual a demanda por ATP aumenta com o passar do tempo de atividade¹⁷. Os ácidos graxos não são usados no início do exercício, começando a sua importância após 30 minutos do exercício continuado, e após 1 hora eles representam a maior fonte de energia. Assim, defeitos no metabolismo dos lipídios causam sintomas após exercício prolongado. O metabolismo oxidativo requer inicialmente que esses ácidos graxos sejam mobilizados para a corrente sanguínea e então sejam carreados para o meio intracelular e sucessivamente para o interior da mitocôndria. A membrana mitocondrial normal é impermeável aos ácidos graxos, sendo necessários, portanto, transportadores para esse fim. O transporte é realizado por um sistema específico composto por carnitina, carnitina palmitoiltransferase 1 (CPT1) (parte externa da membrana) e carnitina palmitoiltransferase 2 (CPT2) (parte interna da membrana). A carnitina palmitiltransferase (CPT) é a enzima que liga a carnitina com ácidos graxos de cadeia longa, necessária ao transporte da carnitina para dentro da mitocôndria (CPT1) e também para separar a carnitina do complexo com os ácidos graxos (CPT2). As desordens do metabolismo lipídico (lipidoses) se manifestam mais comumente com intolerância a exercícios e mioglobunúria, tanto em adultos quanto em crianças, e nem sempre cursam com depósito de lipídios visível na biópsia muscular. As principais lipidoses que se apresentam com miopatia isolada ocorrem por conta da deficiência de CPT2, acil-CoA desidrogenase de cadeia muito longa (mais que 14 carbonos) e proteína trifuncional17.

O envolvimento muscular e cardíaco é raro na deficiência de CPT1 e está ligado à oxidação dos ácidos graxos de cadeia longa. A deficiência de CPT2 é a anormalidade bioquímica mais comum do músculo e tem herança autossômica recessiva. A sintomatologia consiste em dor muscular e mioglobinúria após exercícios prolongados, jejum prolongado ou dieta rica em gorduras e pobre em carboidratos que depletam o glicogênio do músculo. Embora as dores e căibras possam estar presentes desde a infância, a mioglobinúria é incomum antes da adolescência. Muitos pacientes podem apresentar mioglobinúria após exercícios prolongados, especialmente antes do café da manhã. As crises de mioglobinúria da deficiência CPT são mais graves do que nas desordens da glicólise, tendendo a causar lesão renal. A CK é normal em repouso e aumenta bastante após exercícios prolongados, e pode haver aumento de triglicérides e ácidos graxos no soro por estar prejudicada sua utilização. Na biópsia muscular, a análise bioquímica revela deficiência de CPT. O tratamento é feito com dieta rica em hidratos de carbono e pobre em gorduras. Deve-se evitar exercícios prolongados que possam produzir mioglobinúria e usar barras de açúcar durante os exercícios. A forma hepatocardiomuscular, (muito grave) da deficiência de CPT apresenta evolução fatal nos primeiros meses de vida por falência hepática, renal ou cardíaca. O estudo molecular revela mutações em genes distintos: o gene CPT1B associado à deficiência de CPT1 e o gene CPT2 à deficiência de CPT2.

Miopatias mitocondriais

As mitocôndrias são a principal fonte de energia para a célula. A sua principal função é a síntese de ATP por meio da obtenção de energia pela combustão de substratos oxidáveis. Substratos como ácidos graxos, piruvato e aminoácidos são transportados pela membrana para dentro da matriz mitocondrial, onde são processados para formar acetil-CoA. Essa molécula entra no ciclo do ácido cítrico (ciclo de Krebs) e é oxidada para dióxido de carbono, enquanto a nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) e a flavina adenina dinucleotídeo (FAD) são reduzidas para NADH e FADH2, respectivamente. Esses dois últimos compostos carregam elétrons pelo mecanismo de transferência de elétrons para a cadeia respiratória, localizada na membrana interna mitocondrial, onde ocorre a fosforilação oxidativa. A cadeia respiratória é formada por cinco complexos enzimáticos proteicos denominados: complexo I (NADH: ubiquinona oxirredutase); complexo II (succinato: ubiquinona oxirredutase); complexo III (ubiquinol: citocromo C oxidase); complexo IV (citocromo C oxidase-COX); e complexo V (ATP-sintase). Como as proteínas desses complexos são codificadas tanto pelo DNA mitocondrial (DNAmt) como pelo DNA nuclear, a genética dessas doenças envolve ambos os genomas.

As doenças mitocondriais apresentam dois padrões de herança: aquelas causadas por mutações em genes nucleares obedecem a herança mendeliana e as causadas por mutações do DNAmt, a herança materna. O DNAmt é transmitido pela mãe; logo, na formação do zigoto, apenas o oócito contribui com o DNAmt, conferindo uma herança materna às mutações do genoma mitocondrial. Somente as mulheres podem transmitir as mutações aos descendentes (transmissão vertical), mas os filhos de ambos os sexos herdarão o DNAmt anormal. Tecidos ricos em mitocôndrias e que requerem maior demanda de energia, como músculo esquelético, coração, sistema nervoso e figado, são mais vulneráveis às alterações da fosforilação oxidativa, com maior frequência de manifestações clínicas nesses órgãos.

As apresentações clínicas nas doenças mitocondriais são variadas, podendo iniciar em qualquer idade, ser precipitadas por diferentes tipos de estresse ou infecções, e se enquadrar em alguma das várias síndromes clínicas descritas. O curso clínico geralmente é progressivo e com envolvimento multissistêmico.

Manifestações neuromusculares são as mais comumente encontradas nos pacientes com doenças mitocondriais. Miopatia pode ocorrer como manifestação isolada, mas geralmente se apresenta dentro de um amplo espectro de manifestações clínicas. Entre as miopatias, a fraqueza muscular proximal nas cinturas é o achado mais comum, principalmente quando relacionada à intolerância aos exercícios. Dor muscular e rabdomiólise estão associadas a algumas mutações. O achado morfológico comum às mitocondriopatias é a presença de fibras rasgadas vermelhas (ragged red fibers, RRF) na coloração de Gomori modificada, representando proliferação de mitocôndrias na biópsia muscular (Figura 5A). Ocorre também a presença de fibras musculares com redução da reação ao COX (Figura 5B). Entre as síndromes mitocondriais que cursam com envolvimento muscular na vida adulta, as mais comuns são as síndromes MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes), MERRF (myoclonic epilepsy with ragged red fibers) e a oftalmoplegia externa progressiva (OEP)¹³.

A síndrome de Kearns-Sayre (SKS) é caracterizada pela presença de ptose palpebral acompanhada de oftalmoplegia, retinite pigmentar e bloqueio da condução cardíaca. Esses sintomas são frequentemente associados a surdez, ataxia, aumento de proteínas no líquido cefalorraquiliano, hipodesenvolvimento pôndero-estatural e disfunção endócrina¹³. A fraqueza muscular generaliza-se anos após a manifestação ocular, ocorrendo disfagia e disfonia. Os sintomas quase sempre se iniciam antes da segunda década da vida, tendo curso grave. O óbito ocorre por parada cardíaca, sendo indicado o uso de marca-passo como medida preventiva nos pacientes com bloqueio cardíaco grave. Deleções do DNAmt ocorrem em 80 a 90% dos casos de SKS. O teste genético deve ser feito em tecido muscular, pois essas deleções segregam em baixos níveis em leucócitos, não sendo possível o diagnóstico em amostras de sangue periférico.

A oftalmoplegia externa progressiva (OEP) é a forma miopática mais comum das doenças mitocondriais¹³. Observam-se ptose palpebral e oftalmoparesia com ou sem fraqueza de cinturas. Não há manifestações sistêmicas. Pacientes com deleções do DNAmt apresentam disfonia e disfagia associadas à fraqueza muscular. Há uma heterogeneidade genética com formas de OEP com herança autossômica dominante, autossômica recessiva e formas esporádicas. A CK e o lactato podem estar elevados ou normais. O ECG, ao contrário da SKS, não demonstra defeitos da condução cardíaca. A biópsia muscular mostra RRF, fibras negativas à reação de citocromo C oxidase (COX) e positivas à reação de succinato desidrogenase (SDH), à semelhança dos achados na SKS.

A encefalomiopatia mitocondrial com acidose láctica e episódios de AVC (MELAS) caracteriza-se por episódios agudos e recorrentes de déficits neurológicos focais que se assemelham a acidentes vasculares cerebrais¹³. A epilepsia mioclônica com fibras ragged red (MERRF) caracteriza-se por epilepsia mioclônica progressiva, crises parciais, crises tônico-clônicas e drop attacks. Além disso, pode-se observar ataxia cerebelar de gravidade variável, demência em geral leve, miopatia com intolerância a exercícios, acidose láctica, hipoacusia neurossensorial, atrofia óptica, retinite pigmentar, oftalmoplegia, neuropatia, baixa estatura e lipomas cervicais.

No momento, para o tratamento das doenças mitocondriais, recomendam-se vários complexos vitamínicos e cofatores¹³. Os mais utilizados são:

- Coenzima Q10 (100 a 200 mg/dia) em pacientes com RRF, porque protege a membrana mitocondrial da peroxidação.
- Tiamina (200 mg/dia) e ácido lipoico em deficiência do complexo piruvato desidrogenase.

- Vitamina E (400 a 800 UI/dia) e vitamina C (> 1 g/dia) também previnem os danos celulares provocados pelos radicais livres.
- L-carnitina (100 mg/kg/dia) é obrigatório no déficit de transporte de carnitina, juntamente a dieta pobre em gordura.
- Riboflavina (100 a 300 mg/dia) na deficiência múltipla da desidrogenase da acilCoA e na deficiência do complexo I.
 - Ácido fólico para os pacientes com SKS.
- Biotina na deficiência de biotinidase, que pode afetar a piruvato carboxidase.
- Dicloroacetato tem sido usado nos defeitos do complexo piruvato desidrogenase, pois mantém essa enzima em atividade máxima, abaixando a concentração de lactato sérico.

Deve ser evitado o uso de valproato de sódio e barbitúricos, porque inibem a cadeia respiratória e podem desencadear insuficiência hepática. Também devem ser evitados a tetraciclina e o cloranfenicol, porque inibem a síntese proteica mitocondrial.

Miopatias inflamatórias

As doenças comumente agrupadas entre as miopatias inflamatórias são a dermatomiosite (DM), a polimiosite (PM), a miosite com corpos de inclusão (MCI) e a miopatia necrotizante⁷. A DM e a PM têm mecanismo patogênico primariamente autoimune, o que pode ser observado pela associação com outras doenças autoimunes e pelas evidências imuno-histoquímicas de miotoxicidade mediada por linfócitos T na PM e microangiopatia ativada pelo complemento na DM⁷. A miopatia necrotizante é, na verdade, um diagnóstico histológico inespecífico que ocorre relacionado a diversas causas, como o uso de estatinas, neoplasias e infecções virais.

A PM ocorre mais frequentemente em mulheres e na vida adulta, sendo rara na infância. Clinicamente, manifesta-se com fraqueza muscular proximal simétrica e progressiva, de intensidade variável, que se desenvolve em semanas a meses⁷. Pode haver comprometimento orofaríngeo e disfagia. Aliado ao quadro clínico característico, o diagnóstico é baseado na dosagem da CK e na biópsia muscular. A CK tende a aumentar acima de dez vezes o valor de referência nos períodos de atividade da doença. A biópsia muscular demonstra presença de infiltrado inflamatório endomisial com invasão de fibras não necróticas (Figura 6A), em associação com fibras em necrose, presença de linfócitos CD8 e aumento da expressão para o antígeno de histocompatibilidade (MHC classe I).

A DM é mais frequente em mulheres e apresenta um pico de incidência na infância (5 a 14 anos) e outro, na idade adulta. O comprometimento cutâneo diferencia a DM das demais formas de miopatias inflamatórias⁷. As alterações cutâneas caracterizam-se por rash generalizado, heliótropo (lesão arroxeada da pálpebra superior) e sinal de Gottron (lesão eritematosa sobre a face extensora das articulações). As manifestações musculares se caracterizam

por fraqueza muscular proximal associada a mialgias e elevação de CK. Pode haver envolvimento cardíaco e respiratório (doença pulmonar intersticial). O exame de biópsia muscular demonstra a presença de infiltrado inflamatório perimisial e perivascular (Figura 6B), em associação com atrofia e sinais degenerativos das fibras musculares perifasciculares (Figura 6C).

A MCI é a doença muscular mais comum após os 50 anos de idade (prevalência de 5-10:1.000.000), predominando no sexo masculino. Apresenta evolução lentamente progressiva com a fraqueza predominando nas porções proximais dos membros, em associação com diminuição dos reflexos profundos e disfagia9. Fraqueza distal pode estar presente em até 50% dos casos. Caracteristicamente, há envolvimento precoce dos músculos quadríceps, iliopsoas, dorsiflexores dos tornozelos e das mãos. Em geral, os músculos respiratórios são poupados. Alguns achados no exame neurológico são fortes indicadores de MCI. Por exemplo, a flexão dos punhos e dedos tende a ser mais comprometida do que a extensão, e a extensão dos joelhos é mais afetada em comparação com a flexão dos quadris. Uma neuropatia sensitiva leve pode ocorrer em até 30% dos casos, detectada em estudo eletroneuromiográfico. O nível da CK encontra-se levemente aumentado ou mesmo normal. Na biópsia muscular de pacientes com MCI, há uma combinação de degeneração muscular com inflamação mediada por células T (Figura 6D). A degeneração muscular na MCI é caracterizada por vacuolização (vacúolos marginados), alterações mitocondriais e acúmulo intramuscular de proteínas ubiquitinadas e agregados de proteínas com aspecto congofilico.

Miosite pode ocorrer como parte de uma síndrome reumatológica de sobreposição, na qual PM e DM estão associadas com outras doenças do tecido conjuntivo, como

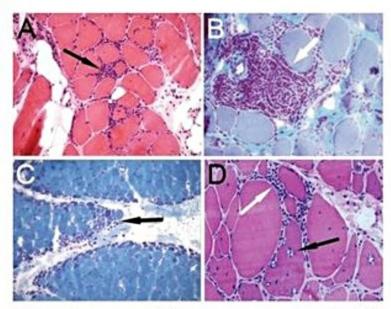


Figura 6. Aspectos histológicos nas miopatias inflamatórias. (A) Infiltrado inflamatório endomisial (seta) na polimisoite (hematoxilina & eosina). (B) Infiltrado inflamatório perivascular na dermatomiosite (tricrômio de Gomori). (C) Atrofia de fibras musculares perifasciculares na dermatomiosite (tricrômio de Gomori). (D) Infiltrado inflamatório endomisial (seta branca) e vacúolos marginados (seta preta) na miosite por corpos de inclusão (hematoxilina & eosina).

esclerodermia, doença mista do tecido conjuntivo, síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide⁷.

O tratamento de DM e PM envolve corticoterapia e outras formas de imunossupressão (azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, imunoglobulina), em geral com boa resposta, apesar de haver casos refratários⁷. Não existe um tratamento eficaz para a MCI. O consenso é de que a terapia imunossupressora convencional não é benéfica. Pacientes com idade acima de 50 anos com diagnóstico de PM e sem resposta ao tratamento imunossupressor mais provavelmente apresentam MCI. É importante lembrar que todas essas formas de miopatias inflamatórias podem acompanhar doenças neoplásicas, especialmente em pacientes mais idosos.

Miopatias endócrinas, infecciosas e tóxicas

Miopatias endócrinas

A miopatia endócrina mais comum é causada pelo uso de corticosteroides e cursa com fadiga, atrofia e fraqueza muscular¹⁶. Na biópsia muscular, observa-se atrofia preferencial das fibras tipo 2. Na insuficiência adrenal, podem surgir déficits motores, cãibras e fadiga. Em relação à disfunção da tireoide, no hipertireoidismo ocorre fraqueza predominando na cintura escapular e comprometimento da musculatura extraocular (doença de Graves), enquanto no hipotireoidismo surgem mialgia, cãibras e enrijecimento, com elevação da CK sérica²¹.

Fraqueza muscular é comum em associação com distúrbios do metabolismo do cálcio e do fósforo, incluindo hiperparatireoidismo primário e secundário, hipoparatireoidismo e outras anormalidades do metabolismo ósseo¹⁶. Miopatia decorrente da deficiência de vitamina D pode manifestar-se com fraqueza proximal e mialgia. A deficiência ocorre em indivíduos privados de luz solar, em defeitos de absorção intestinal e no uso de drogas que interferem no metabolismo da vitamina D, como a fenitoína.

Miopatias infecciosas

Após quadros virais sistêmicos podem surgir mialgia, fraqueza muscular, elevação de CK ou mesmo rabdomiólise, em geral por causa da liberação de substâncias inflamatórias que agridem as fibras musculares16. O quadro normalmente é autolimitado, durando de 1 a 2 semanas. Pacientes com mutações no gene LPIN1 (Lipin) apresentam alta predisposição para o desenvolvimento de rabdomiólise desencadeada por infecções virais. Os agentes mais frequentemente relacionados incluem os vírus influenza, parainfluenza, coxsackie, echo, caxumba, sarampo, adenovírus, citomegalovírus, hepatite B e C, Epstein-Barr, vírus sincicial respiratório e arbovírus. A Trichinella spiralis é um nematoide que pode produzir miosite aguda em associação com eosinofilia no hemograma. Pacientes com HIV também podem desenvolver uma miopatia inflamatória.

Miopatias tóxicas

Diversas drogas ou medicamentos podem causar fraqueza ou mialgia. Algumas dessas drogas/medicamentos possuem efeito tóxico direto, enquanto outras agem indiretamente induzindo disfunções metabólicas ou imunológicas, ou mesmo interferindo na função da junção neuromuscular⁸. O Quadro 3 apresenta uma lista das drogas que mais frequentemente causam alterações musculares.

Hipertermia maligna

A hipertermia maligna (HM) é uma condição causada pela combinação de suscetibilidade genética e administração de medicamentos específicos durante procedimentos anestésicos, como anestésicos inalatórios halogenados e relaxantes musculares despolarizantes do tipo succinilcolina (Quadro 3)¹⁵. É caracterizada por rigidez muscular generalizada, hipertermia, acidose metabólica, mioglobinúria e acentuada elevação da CK. A condição é causada como resultado da liberação de cálcio para citoplasma de forma aguda, levando a contração persistente do aparato sarcomérico. O tratamento visa bloquear a liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático, e a droga de escolha é o dantroleno. A maioria dos casos apresenta mutações no gene do receptor do canal da rianodina (RYR1). Teste de contratura muscular induzida

Quadro 3. Drogas e medicamentos com efeito tóxico muscular Mialgia e Estatinas, fibratos, diuréticos, antiarritmicos, căibra agonistas beta-adrenérgicos, quimioterápicos, nifedipina, ciclosporina, ácido nicotínico, cimetidina, Iftio, salbutamol, D-penicilamina Miopatia Efeito Estatinas, fibratos, ácido dolorosa miotóxico aminocaproico, emetina, heroína, amiodarona, zidovudina Hipocalemia Diuréticos, purgantes, fluoroprednisolona, anfotericina Miopatia D-penicilamina, alfainterferona, inflamatória L-triptofano, procainamida, L-dopa, fenitoína, cimetidina, estatinas Atrofia Glicocorticoides muscular Miopatia Zidovudina, clevudina, estatinas mitocondrial Miopatia Colchicina, cloroquina, glicocorticoides crónica Miopatia Cloroquina, amiodarona, perhexilina autofágica Rabdomiólise Estatinas, fibratos, ácido aminocaproico, isoniazida, anfotericina B, heroína, cocaína, ecstasy, anfetaminas, barbituratos, salicilatos, neurolépticos, antipisicóticos, propofol, ciclosporina, metanol, monóxido de carbono, abuso de etanol Hipertermia Suxametônio (succinilcolina), halotano, ciclopropano, maligna clorofórmio, metoxiflurano, quetamina, enflurano, éter (precipitantes)

pela exposição de fragmentos musculares a halotano e cafeína podem determinar se familiares de indivíduos que já desenvolveram a HM são suscetíveis.

Rabdomiólise

Rabdomiólise significa lesão aguda da fibra muscular, em especial do sarcolema, com liberação de componentes celulares (mioglobina, CK) para o sangue e a urina. O quadro clínico predominante inclui fraqueza, mialgia e edema. A perda de mioglogina pela urina (mioglobinúria) resulta na urina cor de coca-cola e injúria renal aguda. A rabdomiólise pode ser desencadeada por situações adquiridas ou por defeitos genéticos (Quadro 4)²². Os principais defeitos genéticos incluem: 1) glicogenoses; 2) lipidoses; 3) doenças mitocondriais; e 4) miopatias não metabólicas (distrofias musculares). Entre as causas adquiridas, as mais frequentes incluem: 1) exercícios extremos; 2) trauma físico; 3) drogas e toxinas; e 4) infecções. Muitas dessas causas já foram comentadas anteriormente.

A mioglobinúria é frequentemente associada a miopatias tóxicas, por meio de efeito direto ou indireto por indução de distúrbio hidroeletrolítico (Quadro 3). Hipocalcemia, hipernatremia, coma hiperosmolar, febre alta duradoura, crise epiléptica duradoura, calor intenso e hipotermia são condições clínicas que também podem cursar com mioglobinú-

Quadro 4	 Principais causas 	de rabdomiólise			
Adquiridas	Drogas, medicamentos, agentes tóxicos	Ver Quadro 3			
	Infecções	Virais (influenza, HIV, herpes, enterovírus, adenovírus, coxsackie, citomegalovírus), bacterianas, fúngicas, malária			
	Distúrbios hidroeletrolíticos	Hipo/hipernatremia, hipocalemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, condições hiperosmóticas			
	Distúrbios endócrinos	Hipo/hipertireoidismo, cetoacidose diabética, hiperaldosteronismo			
	Miopatia inflamatória	Polimiosite, dermatomiosite			
	Exercício físico extremo				
	Outras	Trauma, isquemia, temperaturas extremas, síndrome neuroléptica maligna, síndrome hipercinética, epilepsia			
Genéticas	Glicogenoses	Doença de McArdle			
	Lipidoses	Déficit de CPT2			
	Mitocondrial	Deficiência de complexos respiratórios, de coenzima Q10 e de COX			
	Distrofias	Distrofinopatias, distrofias musculares de cinturas			
	Outras miopatias	Mutações nos genes RYR1 e LPIN1			

ria. A síndrome neuroléptica maligna é uma entidade rara que acomete pacientes em uso de neurolépticos. Os sintomas evoluem lentamente, com alterações da consciência, distúrbios neurovegetativos, acidose e rabdomiólise.

Em todas as situações clínicas que desencadeiam o aparecimento da mioglobinúria, a conduta terapêutica visa minimizar os efeitos sobre o rim, promovendo-se hidratação, uso de soluções alcalinizantes, estímulo à diurese com manitol ou outros diuréticos osmóticos.

Outras condições clínicas sistêmicas

Pacientes internados em unidades de terapia intensiva podem desenvolver uma forma de miopatia caracterizada por quadriplegia aguda com comprometimento da musculatura respiratória 16. Os fatores de risco para essa condição incluem uso de medicamentos como corticosteroides e bloqueadores neuromusculares e septicemia. Os níveis da CK podem ser normais ou levemente elevados. A biópsia muscular mostra atrofia de fibras do tipo 2 ao lado de degeneração miofibrilar com perda de filamentos de miosina.

Manifestações musculares relacionadas a malignidade ocorrem em decorrência de uso de medicamentos (quimioterápicos), distúrbios hidroeletrolíticos, caquexia e síndrome paraneoplásica¹⁶. As principais manifestações incluem atrofia muscular, mialgia e căibras. Miopatias inflamatórias, especialmente aquelas que ocorrem em indivíduos mais velhos, como PM e DM, podem raramente estar associadas a malignidade, em especial em tumores de ovário, pâncreas e pulmão. Miopatia necrotizante paraneopláscia pode ocorrer em associação com adenocarcionoma e tumor de células pequenas pulmonares.

Outras doenças sistêmicas que podem afetar a musculatura esquelética incluem amiloidose, sarcoidose e doença celíaca.

Exames subsidiários nas miopatias

Creatinoquinase

A CK, ou creatinofosfoquinase (CPK), é uma enzima que catalisa a transferência reversível de fosfato da fosfocreatina para adenosina difosfato (ADP), originando creatina e adenosina trifosfato (ATP). A creatina rapidamente reage com fosfato para formar fosfocreatina, a qual funciona como estoque de fosfato de alta energia necessário nas contrações musculares intensas. Existem altas concentrações da CK total na musculatura esquelética e cardíaca, sendo também encontrada no cérebro, no intestino e nos pulmões. Valores séricos elevados de CK indicam comprometimento da fibra muscular, que pode ser decorrente de necrose muscular e estar presente nos quadros de distrofias musculares, miosites, miopatias tóxicas e metabólicas (Figura 7).

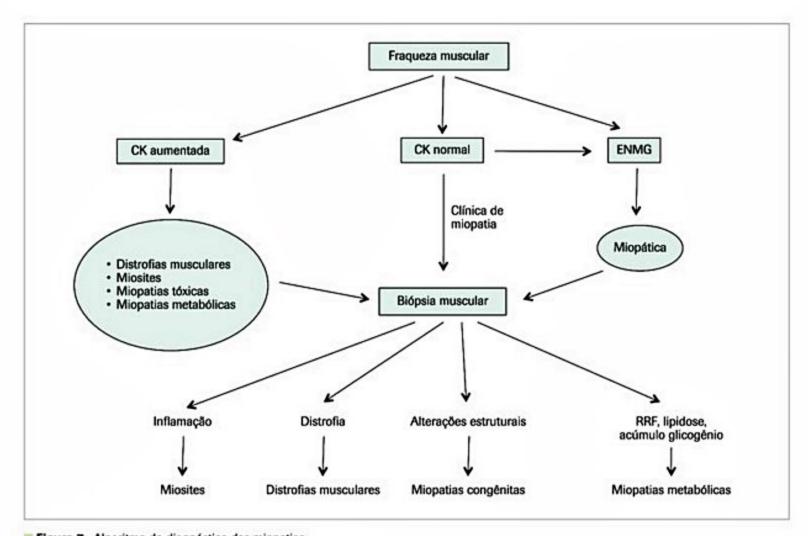


Figura 7. Algoritmo do diagnóstico das miopatias.
CK: creatinoquinase; ENMG: eletroneuromiografia; RRF: fibras rasgadas vermelhas.

Quanto mais danificadas estiverem as fibras musculares e quanto maior a massa muscular do indivíduo, maior será a concentração de CK na corrente sanguínea.

Eletroneuromiografia

O exame de ENMG é extremamente útil sobretudo para diferenciar as miopatias de quadros neurogênicos periféricos (Figura 7). Pacientes com suspeita de doença muscular são muitas vezes submetidos a estudo eletrofisiológico com o objetivo de ajudar na localização da lesão (músculo, membrana, junção neuromuscular), determinar a etiologia e a gravidade da doença e a resposta ao tratamento; ou mesmo para selecionar um músculo para biópsia muscular. Caracteristicamente, as velocidades de condução sensitiva e motora estão preservadas nas miopatias. A presença de potenciais de curta duração e polifásicos, ou unidades motoras de baixa amplitude, é indicativa de doença muscular. Tais achados associados à presença de atividade de inserção aumentada, com fibrilações e ondas positivas, ocorrem nos processos miopáticos ativos, com muita necrose e inflamação. Além disso, o exame permite diagnosticar miotonia (dificuldade de relaxamento após contração muscular), a qual é caracterizada pela presença de atividade elétrica rítmica prolongada, inicialmente de alta frequência e alta amplitude, com gradual diminuição. É útil também para diferenciar căibra de contratura (estado de contração muscular sem atividade elétrica). O exame auxilia no diagnóstico diferencial com a miastenia gravis, em que o padrão em decremento progressivo dos potenciais à estimulação repetitiva sugere comprometimento da junção neuromuscular.

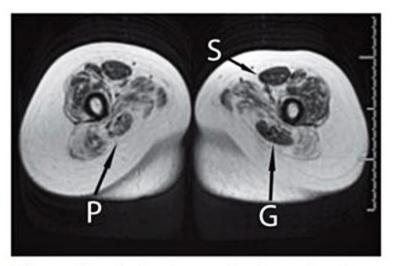
Biópsia muscular

É um exame fundamental no diagnóstico diferencial das doenças neuromusculares e especificamente das diferentes formas de miopatias (Figura 7). No entanto, tanto a coleta do material quanto o processamento pós-coleta devem ser realizados por profissionais treinados em laboratório com infraestrutura adequada. O processo de congelamento de fragmentos musculares é fundamental para a realização da maioria das reações histoquímicas e imuno-histoquímicas. Músculos fixados em formal e embebidos na parafina não são ideais para a maioria das reações histoquímicas realizadas na rotina. O tratamento do tecido muscular com as colorações de rotina fornece informações fundamentais quanto ao diagnóstico da maioria dos casos de miopatias inflamatórias, miopatias metabólicas, miopatias congênitas estruturais e distúrbios neurogênicos. Quanto às distrofias musculares, o diagnóstico é apenas genérico, havendo a necessidade do uso de técnicas especiais como a imuno-histoquímica (IH) e o Western blot (WB), capazes de detectar defeitos proteicos específicos. Nas distrofias musculares, por meio do uso de uma ampla bateria de anticorpos, é possível definir o tipo exato da distrofia muscular ou direcionar para o estudo molecular específico. Nas miopatias inflamatórias, a análise do padrão de resposta inflamatória baseada no uso de anticorpos contra linfócitos (CD4, CD8), macrófagos e antígenos de histocompatibilidade classes I e II é extremamente útil na determinação do tipo de miosite. Em muitos casos, embora haja mutação genética, a proteína pode ser apenas disfuncional com redução de seu tamanho e/ou quantidade. Então, o método de WB é útil no sentido de detectar redução quantitativa de proteínas, como ocorre na distrofia muscular de Becker.

Extração de DNA e de RNA para posterior estudo molecular também é possível. O estudo ultraestrutural (microscopia eletrônica) não é obrigatório, no entanto, a técnica pode ser útil para avaliar melhor alterações estruturais internas das fibras, como: vacúolos marginados, vacúolos autofágicos, inclusões, cores, bastões, agregados de miofilamentos, desarranjos sarcoméricos, alterações mitocondriais e acúmulo de glicogênio, lipídeos e lisossomos.

Exames de imagem

Exames de imagem do tecido muscular esquelético, como ultrassom, tomografia computadorizada e ressonância magnética (RM), são capazes de demonstrar o padrão de distribuição e o grau do comprometimento muscular em diversos quadros de miopatias. A RM tem a vantagem de proporcionar uma visualização do tecido muscular com maior precisão. Usando diferentes sequências de RM, é possível identificar com precisão não somente o grau de substituição gordurosa e por tecido conjuntivo, mas também reconhecer padrões específicos de envolvimento nas miopatias de causa genética, auxiliando inclusive no direcionamento para estudos genéticos subsequentes (Figura 8). Nas miopatias inflamatórias, é possível verificar a presença de áreas de edema, importante para o acompanhamento da resposta ao tratamento e para direcionar o exame de biópsia muscular.



■ Figura 8. Ressonância nuclear magnética da musculatura da coxa em um paciente com distrofia muscular de cinturas por deficiência de calpaína-3. Característica imagem em T1-WI mostrando intensa substituição gordurosa preferencialmente na porção posterior da coxa (P), e preservando relativamente os músculos sartório (S) e grácil (G).

Estudo molecular

A avaliação do DNA obtido por coleta de sangue periférico tem se mostrado ferramenta de grande utilidade no diagnóstico preciso de diversas formas de miopatias, auxiliando tanto na determinação do prognóstico quanto no aconselhamento genético. Baseando-se em aspectos puramente clínicos, é possível realizar a análise do DNA em várias formas de miopatias antes mesmo de qualquer outro exame subsidiário (ENMG, biópsia muscular), como na distrofia fascioescapuloumeral, na distrofia miotônica e na distrofia muscular de Duchenne. O exame também pode ser feito em vilosidade coriônica, durante o primeiro trimestre de gestação, auxiliando o estabelecimento do prognóstico e também do aconselhamento genético.

Referências bibliográficas

- Brislin RP, Theroux MC. Core myopathies and malignant hyperthermia susceptibility: a review. Paediatr Anaesth. 2013;23(9):834-41.
- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al.; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Lancet Neurol. 2010;9(1):77-93.
- Dasouki M, Jawdat O, Almadhoun O, Pasnoor M, McVey AL, Abuzinadah A, et al. Pompe disease: literature review and case series. Neurol Clin. 2014;32(3):751-67.
- Endo T. Glycobiology of α-dystroglycan and muscular dystrophy. J Biochem. 2015;157(1):1-12.

- Iannaccone ST, Castro D. Congenital muscular dystrophies and congenital myopathies. Continuum (Minneap Minn). 2013;19(6 Muscle Disease):1509-34.
- Kirschner J. Congenital muscular dystrophies. Handb Clin Neurol. 2013;113:1377-85.
- Lazarou IN, Guerne PA. Classification, diagnosis, and management of idiopathic inflammatory myopathies. J Rheumatol. 2013;40(5):550-64.
- Mastaglia FL, Needham M. Update on toxic myopathies. Curr Neurol Neurosci Rep. 2012;12(1):54-61.
- Mastaglia FL, Needham M. Inclusion body myositis: a review of clinical and genetic aspects, diagnostic criteria and therapeutic approaches. J Clin Neurosci. 2015;22(1):6-13.
- 10. Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophies. Lancet. 2013;381(9869):845-60.
- Mitsuhashi S, Kang PB. Update on the genetics of limb girdle muscular dystrophy. Semin Pediatr Neurol. 2012;19(4):211-8.
- Oreell RW. Facioscapulohumeral dystrophy and scapuloperoneal syndromes. Handb Clin Neurol. 2011;101:167-80.
- Pitceathly RD, McFarland R. Mitochondrial myopathies in adults and children: management and therapy development. Curr Opin Neurol. 2014;27(5):576-82.
- Raja Rayan DL, Hanna MG, Skeletal muscle channelopathies: nondystrophic myotonias and periodic paralysis. Curr Opin Neurol. 2010;23(5):466-76.
- Schneiderbanger D, Johannsen S, Roewer N, Schuster F. Management of malignant hyperthermia: diagnosis and treatment. Ther Clin Risk Manag. 2014;10:355-62.
- Soni M, Amato AA. Myopathic complications of medical disease. Semin Neurol. 2009;29(2):163-80.
- Tobon A. Metabolic myopathies. Continuum (Minneap Minn). 2013;19(6 Muscle Disease):1571-97.
- 18. Udd B. Distal myopathies. Curr Neurol Neurosci Rep. 2014;14(3):434.
- Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. Lancet Neurol. 2012;11(10):891-905.
- Wicklund MP. The muscular dystrophies. Continuum (Minneap Minn). 2013;19(6 Muscle Disease):1535-70.
- Wood-Allum CA, Shaw PJ. Thyroid disease and the nervous system. Handb Clin Neurol. 2014;120:703-35.
- Zutt R, van der Kooi AJ, Linthorst GE, Wanders RJ, de Visser M. Rhabdomyolysis: review of the literature. Neuromuscul Disord. 2014;24(8):651-9.

Neuropatias Periféricas

Maria Teresa Alves Hirata Angelina Maria Martins Lino

SUMÁRIO

Introdução, 517

Epidemiologia, 517

Manifestações clínicas, 517

Classificação, 518

Avaliação diagnóstica, 518

Eletroneuromiografia, 518

Exames séricos, 519

Líquido cefalorraquidiano, 519

Métodos de imagem, 519

Biópsia de nervo, 519

Biópsia de pele, 519

Testes sensitivos quantitativos, 519

Testes para avaliação de função autonômica, 520

Condições clínicas específicas, 520

Neuropatias associadas ao diabete melito, 520

Neuropatia urêmica, 521

Neuropatia nutricional, 521

Neuropatia vasculítica, 521

Neuropatias desmielinizantes imunomediadas, 522

Neuropatias infecciosas, 525

Neuropatia tóxica, 526

Neuropatia da doença crítica, 526

Neuropatias hereditárias, 526

Neuropatia compressiva, 527

Polineuropatia axonal idiopática crônica, 527

Referências bibliográficas, 528

Introdução

O sistema nervoso periférico (SNP) é um conjunto de estruturas anatômicas que possuem a célula de Schwann como célula-satélite. Compreende os nervos cranianos (exceto o nervo óptico), as raízes espinhais, os gânglios sensitivos das raízes dorsais, os troncos dos nervos periféricos e suas ramificações terminais, além dos constituintes periféricos do sistema nervoso autônomo (SNA).

Neste capítulo, será utilizada a definição mais restritiva, pela qual neuropatia periférica (NP), independentemente da etiologia, indica genericamente a afecção de nervos cranianos e/ou troncos nervosos periféricos e suas terminações distais. Portanto, não serão incluídas neuronopatias, radiculopatias e plexopatias. Como a apresentação clínica das NP possíveis é variável, uma etiologia pode gerar diferentes tipos de NP e suas causas possíveis são inúmeras. A análise clínica sequencial e lógica da história médica prévia, do tipo de NP, dos exames laboratoriais e da eletroneuromiografia (ENMG) é necessária para o diagnóstico etiológico e a orientação terapêutica.

O prognóstico da NP depende da etiologia e de seu tratamento precoce. O tratamento específico para a causa da NP é etapa primordial na tentativa de bloquear a agressão ao SNP e a consequente progressão dos déficits neurológicos. Quando intensos e desconfortáveis, a dor neuropática e outros sintomas nervosos positivos indicam a instituição de tratamento sintomático.

Epidemiologia

A prevalência das NP varia de 2 a 4%; entretanto, nas pessoas com idade superior a 55 anos, a prevalência aumenta para 8%, e sobe para 24% quando se consideram aqueles acima de 65 anos. Deve-se salientar que nesses dados não estão inclusas as lesões traumáticas dos nervos periféricos. Embora não seja comum na Europa e nos EUA, em termos globais a hanseníase continua sendo a maior causa de NP por conta de sua alta prevalência na Ásia, na África e nas Américas Central e do Sul, enquanto o diabete melito (DM) é a causa populacional mais comum nos países desenvolvidos. As etiologias mais comumente encontradas em centros especializados de NP nas Américas do Norte e do Sul são apresentadas na Tabela 1.

Manifestações clínicas

Frequentemente, a apresentação clínica das NP reflete diferentes combinações de sintomas e sinais positivos e negativos resultantes do acometimento das fibras nervosas sensitivas e motoras (Quadro 1). Associadamente, evidências de acometimento das fibras autonômicas podem estar presentes, como xeroftalmia, xerostomia, anidrose,

Grupo etiológico	América do Norte (%)	América do Sul (%)
Diabete	13,5	23
Imunomediada	19,7	18
Hereditária/degenerativa	26,7	10
Infecciosa/inflamatória	4,8	14
Sistêmica/tóxica/ metabólica não diabética	6,5	12
Criptogênica	28,5	23

hiperidrose, impotência sexual, alterações do ritmo cardíaco ou da pressão arterial, entre outras. A ocorrência de distúrbios tróficos alerta para a presença de NP de longa duração; entre os mais comuns estão pés cavos, articulações de Charcot, úlceras plantares e dedos em martelo.

Classificação

Vários parâmetros podem ser considerados na avaliação e na classificação das NP:

- Velocidade de instalação: aguda, subaguda e crônica.
- Tipo de fibra nervosa envolvida: motora, sensitiva, autonômica ou mista.
- Diâmetro da fibra nervosa envolvida: mielinizadas grossa ou fina ou amielínica.
 - 4. Distribuição do déficit: proximal, distal ou difusa.
- Padrão de acometimento nervoso: mononeuropatia, mononeuropatia múltipla ou polineuropatia.
- Tipo de lesão da fibra nervosa: degeneração axonal, desmielinização segmentar ou mista.

Convém relembrar que: o termo mononeuropatia ou neuropatia focal indicam a lesão de um único nervo periférico; mononeuropatia múltipla descreve o envolvimento de distintos nervos periféricos, ao acaso e em intensidades diferentes mesmo que, em alguns casos, por haver somatória no envolvimento dos vários nervos individualmente, resulte em déficit confluente que pode mimetizar uma polineuropatia simétrica distal; e, por definição, polineuropatia denota o acometimento simultâneo e

Quadro 1. Sinais motores e sensitivos de neuropatia periférica Função Sinais Negativos **Positivos** Motora Déficit motor, atrofia Fasciculações, căibras, muscular, hipotonia tremor, neuromiotonia Reflexiva Hipoativos ou abolidos Raramente presentes ou Sensitiva Hipoestesia ou Hiperestesia ou disestesia anestesia

simétrico de vários nervos periféricos, geralmente com predomínio distal dos déficits.

As caracterizações clínicas quanto ao padrão de acometimento nervoso, ao tipo de fibra nervosa preferencialmente afetado e ao tempo de instalação dos sintomas são as de maior aplicabilidade na prática médica quando se está diante de um paciente com polineuropatia, não só para o esclarecimento etiológico que é exemplificado no Quadro 2, mas também para racionalização e interpretação da investigação laboratorial. As lesões focais ou multifocais dos nervos periféricos têm etiologias mais restritas, como injúrias mecânicas, lesões granulomatosas ou outras inflamações e processos neoplásicos (Quadro 3).

Avaliação diagnóstica

Por conta da grande quantidade de possíveis causas adquiridas e hereditárias, a avaliação das NP costuma ser demorada e dispendiosa e em até 35% dos casos nenhuma causa é identificada.

Eletroneuromiografia

A utilidade desse exame reside na capacidade de localizar o processo lesivo dentro do SNP (gânglios, raízes, plexos e nervos), identificar o tipo de lesão (axonal ou desmielinizante), demonstrar anormalidades em nervos clinicamente não suspeitados e demonstrar a intensidade

Tipo de fibra nervosa acometida	Velocidade de instalação	Exemplos
Predominantemente fibra grossa (função motora e sensibilidade	Aguda	SGB clássica (AIDP, AMAN, AMSAN); porfiria aguda intermitente; intoxicação aguda por metais pesados
profunda)	Subaguda/ crônica	Polirradiculoneuropatia inflamatória crônica; borreliose; sarcoidose; CMT
Predominantemente	Aguda	Variantes da SGB
fibra fina (sensibilidades tátil, térmica e dolorosa)	Subaguda/ crônica	Neuropatias metabólicas, tóxicas e nutricionais; neuropatia paraneoplásica; neuropatia paraproteinêmica; síndrome de Sjögren; sarcoidose; PAF; HSAN; doença de Fabry; polineuropatia criptogênica
Predominantemente fibra amielínica	Aguda	Ganglionopatia autonômica aguda; variante da SGB
(função autonômica e dor)	Subaguda/ crônica	Álcool; diabete; síndrome de Sjögren; PAF; HSAN

motor axonal neuropathy, AMSAN: acute motor and sensory axonal neuropathy, CMT: doença de Charcot-Marie-Tooth; HSAN: neuropatia sensitivo-autonômica

hereditária; PAF: polineuropatia amiloidótica familiar; SGB: síndrome de

Grupo etiológico	Exemplos	
Vasculite/ vasculopatia	Vasculites primárias e secundárias, sarcoidose, diabete	
Infecção	Bacilo de Hansen, citomegalovírus, vírus da hepatite C, vírus da hepatite B, Borrelia sp.	
Tumoral	Tumor primário do nervo (neurofibroma, schwanoma), infiltração tumoral (neurolinfomatose)	
Imunomediada	Neuropatia motora multifocal, neuropatia sensitivo-motora multifocal, neuropatia paraneoplásica, neuropatia paraproteinêmica	
Genética	Neurofibromatose tipo 1, neuropatia hereditária com suscetibilidade à pressão (HNPP)	

do comprometimento da polineuropatia periférica ou da mononeuropatia múltipla.

Exames séricos

Como se observa no Quadro 4, a investigação laboratorial pode ser extensa e custosa. Por isso, uma abordagem orientada pela apresentação da NP associada ao conhecimento das doenças mais comuns (Quadro 3) pode racionalizar essa investigação.

Segundo revisão baseada em evidências, os testes laboratoriais séricos com maior poder diagnóstico nos casos de polineuropatia foram glicemia, dosagem de vitamina B12 e seus metabólitos, imunoeletroforese e teste de tolerância oral à glicose.

Outros exames, como os testes genéticos, devem ser considerados em situações especiais de pacientes com fenótipo de doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) e sem história familiar. Também em casos específicos, pode-se

Quadro 4. Exames laboratoriais para esclarecimento etiológico das neuropatias periféricas Tipo Exemplos Bioquímica Glicemia, curva glicêmica de 2 horas, hemoglobina glicada, funções hepática e renal, eletroforese de proteína sérica e urinária, urina tipo I e proteinúria Hematológico Hemograma completo, índice de segmentação de neutrófilos, velocidade de hemossedimentação, mielograma Hormônios e TSH, T3 total, T4 livre, vitamina B12, ácido determinações metilmalônico, homocisteína, ácido fólico especiais FAN, fator reumatoide, SS-A, SS-B, ANCA, **Imunológicos** crioglobulinas, crioaglutininas, proteína C-reativa, complemento (totais e frações), pesquisa para agentes infecciosos (HIV, vírus da hepatites B e C, Borrelia sp) TSH: hormônio estimulante da tireóide; FAN: fator antinuclear; SS-A: anticorpo

contra o antigeno Ro (anti-Ro); SS-B: anticorpo contra o antigeno La (anti-La);

ANCA: anticorpo anticitoplasma de neutrófilos.

solicitar a dosagem de porfirinas urinárias ou de metais pesados em cabelos, unhas e urina.

Líquido cefalorraquidiano

Sua maior utilidade repousa na hipótese de doenças imunomediadas, infecciosas ou infiltrativas. Na prática clínica, está formalmente indicado nas polirradiculoneurites agudas e crônicas.

Métodos de imagem

A ressonância magnética e a ultrassonografia têm maior utilidade nos pacientes com NP focal. Esses exames podem demonstrar compressões extrínsecas ou áreas de hipertrofia e/ou espessamento no nervo. Apesar de a especificidade e a sensibilidade não terem sido estabelecidas, o achado de hipertrofia de raízes e/ou nervos direciona o diagnóstico para o grupo de neuropatias hipertróficas, que engloba polirradiculoneurites, CMT, tumores primários ou infiltrativos, sarcoidose e hanseníase, mais comumente.

Outros métodos de imagem, como tomografias computadorizadas de tórax e abdome, cintilografia óssea e PET-scan são indicados na suspeita de neuropatia paraneoplásica.

Biópsia de nervo

Biópsia de nervo periférico

Formalmente, a biópsia de nervo só deve ser realizada após o não esclarecimento etiológico com a investigação sistêmica não invasiva; isto decorre das sequelas oriundas do procedimento e de seu baixo poder diagnóstico. As principais indicações da biópsia de nervo são as neuropatias focais ou múltiplas não compressivas ou quando houver suspeita de vasculites, sarcoidose, hanseníase, amiloidose, processos tumorais e algumas doenças de depósito. A biópsia de nervo é geralmente realizada no nervo sural, porém outros locais são os ramos superficiais dos nervos fibular, radial ou ulnar. A ENMG irá determinar qual é o melhor nervo para biópsia.

Biópsia de pele

Apesar de ser considerada de menor risco e praticamente não deixar sequelas, apresenta as mesmas limitações quanto à capacidade de esclarecimento etiológico relatadas para a biópsia de nervo periférico. Tem indicação precisa para confirmação do acometimento das fibras finas, especialmente nos casos com ENMG normal.

Testes sensitivos quantitativos

Esses métodos permitem quantificar os limiares de percepção térmica, dolorosa, de pressão e vibratória. A avaliação depende da atenção e da cooperação do paciente, por isso são considerados testes psicofísicos, e também de equipamentos especiais não facilmente disponíveis.

Testes para avaliação de função autonômica

Sob essa denominação estão incluídas as avaliações da variabilidade da frequência cardíaca com a respiração profunda, da pressão arterial com manobra de Valsalva ou decúbito e da função sudomotora. A utilidade desses testes reside na incapacidade da ENMG de registrar alterações de fibras finas e amielínicas.

Condições clínicas específicas

Neuropatias associadas ao diabete melito

NP é uma das quatro maiores complicações do DM insulino-dependente (DMID) e não insulino-dependente (DMNID) e também pode ocorrer em outras condições clínicas associadas a distúrbios do metabolismo da glicose. NP clínica ou subclínica ocorre em aproximadamente 66% dos pacientes com DMID e com DMNID. Em geral, correlaciona-se com a duração do DM, controle glicêmico inadequado e presença de retinopatia e nefropatia. Alguns estudos têm demonstrado que 7,5% dos pacientes têm NP à época do diagnóstico do DM, e esse percentual aumenta gradativamente com a duração do DM, de modo que após 20 anos 50% têm NP sintomática. Cerca de 2% das crianças diabéticas têm NP.

A patogênese da NP no DM ainda é controversa. Duas teorias, vascular e metabólica contribuem para a lesão nervosa. De forma simplista, a teoria vascular se relaciona mais com as apresentações focais ou multifocais por causar isquemia secundária à doença do vasa nervorum. A teoria metabólica explicaria o padrão polineuropático decorrente do acúmulo de sorbitol e frutose, da redução do mioinositol endoneural, da deficiência do ácido gama-linoleico ou do acúmulo de proteínas glicosiladas. Convém citar que os envolvimentos focal e difuso do nervo periférico podem ocorrer em um mesmo paciente. O mecanismo imunomediado tem sido recentemente descrito em alguns casos de neuropatia proximal assimétrica.

As NP associadas ao DM estão esquematizadas no Quadro 5.

Polineuropatia simétrica distal

Polineuropatia predominantemente sensitiva é a apresentação clínica mais comum associada ao DM. Pode ser assintomática e percebida apenas ao exame clínico, que revela perda do reflexo aquileu e hipopalestesia nos pés. Quando é sintomática, as queixas são dormência e formigamento nos pés. Sintomas nas mãos são menos comuns e mais tardios. A dor nos membros inferiores é frequente, piorando à noite. Às vezes, a sintomatologia sensitiva é intensa, de instalação rápida ou insidiosa. O exame revela diminuição da sensibilidade cutânea distalmente nos quatro membros e perda da sensibilidade profunda. Esse tipo de apresentação também pode ocorrer

Padrão de envolvimento nervoso	Tipos
Polineuropatia simétrica distal	Polineuropatia predominantemente sensitiva distal Polineuropatia diabética tratamento- -induzida Neuropatia autonômica Neuropatia pseudotabética Neuropatia pseudosseringomiélica
Neuropatia focal ou multifocal	Mononeuropatias de membros Neuropatias de nervos cranianos Neuropatias truncais (radiculopatias torácicas) Neuropatia diabética proximal (radiculoplexopatia lombossacral, amiotrofia diabética ou síndrome de Bruns-Garland)

no momento da introdução de insulina ou hipoglicemiante oral (polineuropatia diabética tratamento-induzida). A ataxia sensitiva pode se desenvolver com marcha talonante, perda da sensibilidade profunda e atonia vesical (neuropatia pseudotabética). A perda da sensibilidade dolorosa contribui para o desenvolvimento de úlceras perfurantes nos pés e de artropatia neuropática (juntas ou articulações de Charcot), principalmente nas articulações interfalângicas e metatarsofalângicas. Associadamente ou não, podem ocorrer manifestações da neuropatia autonômica, que consistem em alterações de sudorese e lacrimação, função vesical e pupilar, disfunção sexual e gastrintestinal, além dos sintomas e sinais cardiovasculares. Certo grau de fraqueza muscular distal e atrofia, sobretudo nos pés, geralmente acompanha a polineuropatia sensitiva simétrica. O estudo eletrofisiológico pode demonstrar alterações axonais, desmielinizantes ou mistas.

Como há relação entre lesão de nervos periféricos e inadequado controle glicêmico, o ponto principal do tratamento é a manutenção da glicemia normal. As manifestações álgicas podem ser intensas e seu tratamento sintomático engloba várias drogas, como carbamazepina, gabapentina, pregabalina e antidepressivos tricíclicos. A hipotensão postural poderá ser controlada com fludrocortisona ou midodrina. Metoclopramida ou eritromicina poderão ser indicadas para o esvaziamento gástrico lento. Para os sintomas de impotência, pode-se recomendar inibidores orais da fosfodiesterase, próteses penianas e, menos frequentemente injeções penianas.

Neuropatias focais e multifocais

Apesar de pouco comuns, as neuropatias de nervos cranianos em geral ocorrem em pacientes idosos, sendo mais frequente a lesão isolada do III nervo, caracteristicamente poupando a inervação pupilar. O VI nervo é afetado menos comumente, e o IV nervo raramente é envolvido de maneira isolada. Em geral, o início é abrupto e pode ser indolor ou associado com cefaleia. A recuperação é a regra e não há necessidade de tratamento medica-

mentoso. Excetuando-se os nervos da motricidade ocular extrínseca, o nervo facial é o mais acometido.

Na neuropatia focal de membros, os nervos periféricos podem ser afetados de forma isolada ou associada, e os mais comumente comprometidos são: ulnar, mediano, radial, femoral, cutâneo femoral lateral da coxa e fibular. O início costuma ser abrupto, com dor. A lesão normalmente se situa no mesmo local das paralisias por compressão. Também são descritos casos com dor no tronco em razão da radiculopatia. Esse quadro é denominado mononeuropatia do tronco ou neuropatia toracoabdominal. A neuropatia diabética proximal apresenta-se com dor e fraqueza na porção proximal do membro inferior, seguida de amiotrofia, acometendo os músculos iliopsoas, quadríceps femoral e adutor da coxa, com preservação dos extensores da coxa e flexores da perna. Esse quadro pode ocorrer de um lado, regredir e aparecer do outro lado, ou ocorrer simultaneamente em ambos os membros inferiores. Patologicamente, encontra-se microvasculite no plexo lombossacral ou nas raízes nervosas.

Neuropatia urêmica

A NP relacionada à falência renal crônica tem prevalência de 10 a 80% e depende da duração e da gravidade da falência renal. Algumas doenças, como DM, causam tanto neuropatia como falência renal, sendo dificil identificar se a NP é decorrente de uremia, da doença de base ou de ambas. Quando a depuração de creatinina cai abaixo de 10% do normal, a velocidade de condução motora diminui paralelamente à piora da função renal, contudo, a intensidade dos sintomas e sinais da neuropatia urêmica não guarda correlação com a velocidade de condução nervosa. A polineuropatia sensitivo-motora (predominantemente sensitiva) progressiva e simétrica é a apresentação clínica mais comum. O acometimento autonômico é raro. Fisiopatologicamente, a lesão do nervo periférico decorreria do acúmulo e da ação tóxica de substâncias de peso molecular entre 300 e 2.000 Da, como metilguanidina e mioinositol. Diálise e transplante renal geralmente têm efeito benéfico, melhorando ou estabilizando a NP.

Neuropatia nutricional

As deficiências nutricionais podem ocorrer nas clássicas condições clínicas associadas à má nutrição, incluindo alcoolismo, idade avançada, gestação, anorexia nervosa, entre outras. As modificações no trato gastrintestinal, como cirurgias bariátricas e doença inflamatória intestinal, também são causas de deficiência vitamínica.

De forma geral, as NP nutricionais podem não só se instalar de modo agudo, subagudo ou crônico, mas também decorrer de lesão axonal ou desmielinizante e frequentemente se expressam como polineuropatia predominantemente sensitiva. A base do tratamento específico é a reposição da vitamina, com a qual poderá haver recuperação parcial ou total dos sintomas a depender do tempo de lesão nervosa e da capacidade de regeneração tecidual.

Os representantes nutricionais mais importantes são as vitaminas do complexo B e a suspeita de uma vitamina em particular pode surgir dos sintomas e sinais sistêmicos associados:

- A deficiência de tiamina (vitamina B1) ocorre nos contextos de uso abusivo e crônico do álcool, hiperêmese, nutrição parenteral prolongada, distúrbios alimentares e cirurgia bariátrica; à NP (beribéri) podem ou não se associar falência cardíaca (shoshin = úmido beribéri) ou sinais de encefalopatia (síndromes de Wernicke e de Korsakoff).
- As clássicas consequências neurológicas da deficiência de vitamina B12 são degeneração combinada subaguda da medula, NP, disfunções neuropsiquiátricas e neuropatia óptica, que podem ocorrer independentemente das manifestações hematológicas. A NP se expressa por polineuropatia predominantemente sensitiva.
- A causa mais comum de carência de piridoxina (vitamina B6) é o uso de hidralazina, penicilamina ou isoniazida. Outras causas são hemodiálise, desnutrição e estados hipermetabólicos. Em contrapartida, a ingestão excessiva de B6 é uma causa de neuropatia tóxica.
- Por conta do armazenamento de alfa-tocoferol no tecido adiposo, os sintomas de deficiência de vitamina E podem levar de 5 a 10 anos para se manifestar, e as causas mais comuns dessa deficiência são as síndromes de má absorção intestinal ou deficiências hereditárias de transporte (abetalipoproteinemia). As manifestações neurológicas decorrem principalmente do acometimento de fibras grossas com ataxia de marcha e de membros, diminuição da sensibilidade vibratória e anartrestesia, além de hiporreflexia, aos quais podem se associar outros sinais neurológicos de degeneração cerebelar, fraqueza muscular proximal em membros, retinopatia, entre outros. Em geral, a suplementação vitamínica pode cessar a progressão ou reverter os déficits neurológicos.
- As manifestações neurológicas associadas à deficiência de cobre mais frequentemente são mielopatia ou mieloneuropatia. Os pacientes se apresentam com dificuldade à marcha e parestesias em membros inferiores, e o exame revela ataxia sensitiva com alteração da sensibilidade vibratória e proprioceptiva. Sinais de acometimento de neurônio motor superior e disfunção esfincteriana podem ocorrer associadamente. Entre as causas de sua deficiência, estão cirurgia gástrica prévia (mais comum), ingestão excessiva de zinco (suplementos alimentares, cremes dentifrícios), consumo excessivo de ferro e síndromes de má absorção.

Neuropatia vasculítica

A NP vasculítica decorre de agressão inflamatória à parede dos vasos sanguíneos com sobreposição de lesão isquêmica nos nervos periféricos e é classificada em sistêmica (primária e secundária), e não sistêmica. A apresentação clínica das NP vasculíticas é focal ou multifocal do nervo, de início agudo ou subagudo, com ou sem dor em 45% dos casos, porém a confluência dos déficits ou

polineuropatia simétrica ocorre em 35 e 20%, respectivamente. A ocorrência de NP é variável com o tipo de vasculite, e as mais importantes são citadas na Tabela 2.

A ENMG frequentemente demonstra lesão do tipo axonal. A biópsia de nervo é crucial para o diagnóstico; entretanto, uma possível exceção é o paciente que já possui diagnóstico prévio de vasculite sistêmica que desenvolve neuropatia multifocal. Os critérios diagnósticos das vasculites sistêmicas, bem como o tratamento, podem ser encontrados em livros-textos de Reumatologia.

A neuropatia vasculítica não sistêmica (NVNS) perfaz 10 a 30% dos casos de vasculite. Seu diagnóstico de-

Tabela 2. periférica	Classificação das vasculites associ-	adas à neuropatia
/asculite	Tamanho de vasos	Frequência de neuropatia periférica
Sistêmica primária	Predominantemente de vasos de pequeno calibre • Poliangiite microscópica (associada ao cANCA) • Granulomatose eosinofílica com poliangiite (síndrome de Churg-Strauss) • Granulomatose com poliangiite (granulomatose de Wegner) • Crioglobulenemia mista essencial (não associada ao VHV) • Vasculite por IgA (púrpura de Henoch-Schönlein) Predominantemente de vasos de médio calibre • Poliarterite nodosa Predominantemente de vasos	45-50% 65% 20-25% 65% Rara
istêmica	Arterite de células gigantes Doenças do tecido conjuntivo	596
ecundária	Artrite reumatoide Lúpus eritematoso sistémico Síndrome de Sjögren Esclerose sistémica Dermatomiosite Doença mista do colágeno Sarcoidose Doença de Behçet	1096 2-396 2-396 < 196
	Infecções Drogas Malignidades Doença inflamatória intestinal Síndrome da vasculite urticariforme hipocomplementêmica	Variável
vão istêmica/ ocalizada	Neuropatia vasculítica não sistêmica Radiculoplexopatia proximal Vasculite neuropática/cutânea localizada PAN cutânea Outras	

pende da demonstração de vasculite definida ou provável à biópsia de nervo e exclusão clinicolaboratorial do envolvimento sistêmico durante longo período de acompanhamento. Atualmente, aceitam-se variantes da NVNS, nas quais pode ocorrer inflamação do tecido adjacente cutâneo (neurite sensitiva migratória de Wartenberg) ou muscular, além de englobar a neuropatia proximal ou radiculoplexopatia lombossacral associada ou não ao diabete. Como clínica e patologicamente a NVNS é menos agressiva que as vasculites sistêmicas, a recomendação é que o tratamento inicial seja feito com corticosteroides. Se rapidamente progressiva ou sem resposta ao corticosteroide, imunossupressores (ciclofosfamida, azatioprina ou metotrexato) podem ser associados. Igualmente ao que é estabelecido para as vasculites sistêmicas, quando a remissão clínica é atingida, o tratamento de manutenção pode ser feito com azatioprina ou metotrexato.

Neuropatias desmielinizantes imunomediadas

Síndrome de Guillain-Barré

A síndrome de Guillain-Barré (SGB), em sua apresentação clássica, é uma doença monofásica, com déficit motor progressivo, de instalação aguda em até 4 semanas, relativamente simétrica, ascendente, acompanhada de hiporreflexia ou arreflexia, com ou sem alteração sensitiva objetiva.

Com base nos estudos patológicos e eletroneurofisiológicos, a SGB representa um espectro clínico que inclui:

 Forma clássica com déficit motor predominante e ascendente cujos representantes são polirradiculoneurite inflamatória desmielinizante aguda (AIDP – acute inflammatory demyelinating polyneurpathy), neuropatia axonal sensitivo-motora aguda (AMSAN – acute motor and sensory axonal neuropathy), neuropatia axonal motora aguda (AMAN – acute motor axonal neuropathy).

2. Variantes da SGB que englobam progressão descendente do déficit motor ou outro tipo de déficit neurológico: síndrome de Miller Fisher (SMF), neuropatia pandisautonômica aguda e as formas faringocervicobraquial, paraparética e atáxica sensitiva pura.

Epidemiologicamente, a SGB clássica é a causa mais frequente de paralisia flácida aguda, com incidência anual de 0,4 a 4 em 100.000 habitantes. Ocorre em todas as faixas etárias, com média de idade de 40 anos. Alguns estudos epidemiológicos sugerem um pico em adultos jovens e um segundo pico menor entre 5ª e 7ª décadas de vida com discreto predomínio em homens (3:2).

Doença infecciosa antecedendo em 1 a 4 semanas as manifestações neurológicas é relatada em cerca de dois terços dos casos de SGB. Infecção de vias aéreas superiores sem agente identificado é o antecedente mais comum, seguido por diarreia. Dos agentes identificados, Campylobacter jejuni foi responsável por 33% dos casos de enterite e dos agentes virais, Epstein-Barr vírus e citomegalovírus foram identificados em 6% dos casos. Outros agentes infecciosos descritos foram hepatite viral,

micoplasma, doença de Lyme e HIV. Em 3% dos casos foram identificados outros tipos de desencadeantes, como doença de Hodgkin, sarcoidose, cirurgia, lúpus eritematoso sistêmico e vacinação.

A apresentação clássica ascendente é a mais comum, e ocorre na AIDP e na AMSAN. Inicialmente, as queixas são sensitivas, com pouca alteração objetiva ao exame, com dor comumente exibindo distribuição radicular, seguida por fraqueza muscular relativamente simétrica em membros inferiores, que rapidamente ascende para as porções proximais. O padrão descendente, que se inicia em face ou membros superiores, é menos frequente, sendo que 10 a 15% são representados pela síndrome de Miller Fisher e 3% pela forma faringocervicobraquial. Em 50% dos pacientes, o grau máximo de incapacidade é alcançado em 2 semanas, enquanto 90% o atingem em 4 semanas. A incapacidade motora varia de leve até plegia nos quatro membros, sendo que 30% dos pacientes evoluem para necessidade de ventilação mecânica. A maioria dos pacientes exibe sinais de disautonomia de intensidade variável (taquicardia sinusal, bradicardia, pressão arterial sistêmica lábil, arritmias cardíacas, edema pulmonar neurogênico, entre outros). O envolvimento dos nervos cranianos ocorre em 50% dos pacientes, principalmente da mímica facial. Metade dos pacientes desenvolve déficit orofaríngeo e 10 a 20% têm envolvimento da motricidade ocular extrínseca. Com os cuidados intensivos, a taxa de mortalidade foi reduzida para valores que variam de 3 a 8%, e as causas de óbito são insuficiência respiratória, sepse, disautonomia e embolia pulmonar.

Após atingir o grau máximo de incapacidade, a SGB pode apresentar uma fase de estabilização dos déficits que dura de 2 a 4 semanas ou seguir diretamente para a fase de recuperação. Após 6 meses de evolução da doença, 85% dos pacientes já voltaram a deambular. Desses, 15% ficam sem nenhum déficit residual e cerca de 65% persistem com sintomas e sinais menores, como pé caído ou parestesias distais, que não impedem as atividades diárias. Déficit motor permanente, em geral acometendo os membros inferiores, ou perda sensitiva ocorrem em 5 a 10% dos casos. Recuperação mais prolongada é observada nas formas axonais, principalmente na AMSAN. Os marcadores clínicos de recuperação mais lenta e com maior chance de sequelas são representados por nadir de doença alcançado em menos de 7 dias, idade superior a 60 anos, antecedente infeccioso de diarreia e padrão de lesão axonal.

Entre as variantes da SGB, a SMF tem como tríade clínica clássica: oftalmoplegia, ataxia e arreflexia global, sem qualquer fraqueza muscular, e representa de 10 a 15% dos casos de SGB nos países ocidentais e 25% deles nos países asiáticos; tem excelente recuperação com ou sem tratamento específico. Poucos pacientes evoluem para déficit motor generalizado (SMF-overlap). A variante faringocervicobraquial se manifesta com fraqueza da musculatura palpebral, facial, faríngea ou cervical e progride para membros superiores, e geralmente poupa a motricidade dos membros inferiores, sensibilidade e reflexos. As variantes

menos frequentes englobam a forma paraparética, que afeta seletivamente apenas os membros inferiores, a forma atáxica sensitiva pura e a pandisautonômica.

Dos exames complementares, o líquido cefalorraquidiano é o de maior importância na emergência, por ser de rápida realização e mostrar aumento da concentração de proteína com celularidade normal (dissociação proteíno-citológica). Apesar de classicamente a concentração proteica elevar-se gradativamente nas 4 semanas de progressão da doença, esse exame pode ser normal em até 50% dos casos na primeira semana e em 10% deles após a quarta semana de doença. Nos critérios laboratoriais propostos, o número de células no líquido cefalorraquidiano deve ser menor que 10 linfócitos/mm³, porém se for superior a 50 células/mm³ deve-se considerar a presença de doenças associadas, como infecção por HIV, doença de Lyme, sarcoidose ou processos infiltrativos (carcinomatose, linfomatose).

A ENMG distingue as formas desmielinizantes das axonais. O achado precoce mais característico da desmielinização é o bloqueio de condução, no qual há diminuição da amplitude do potencial evocado motor proximal e aumento do tempo de latência da onda F, indicando afecção proximal ao nível das raízes. Os critérios de desmielinização são preenchidos entre a 3ª e a 5ª semanas; os sinais de degeneração axonal secundária surgem entre a 2ª e a 4ª semanas. Nas formas axonais, a amplitude dos potenciais evocados motores diminui nos primeiros dias, podendo posteriormente se tornar inexcitáveis. Não há alterações indicativas de desmielinização, com aparecimento posterior de sinais de desnervação na eletromiografia.

De inegável importância na compreensão dos mecanismos fisiopatogênicos, a detecção e a quantificação dos anticorpos antigangliosídeos ainda são de pouca utilidade na prática clínica, pois 40% dos pacientes são soronegativos e nem seus títulos, nem sua presença ou ausência orientam o tratamento específico. A forma mais comum, AIDP, permanece sem anticorpos identificados e, com exceção do anti-GQ1b, que guarda correlação diagnóstica com a SMF, vários outros anticorpos antigangliosídeos ocorrem em proporções variadas e até combinadas nas formas axonais.

O tratamento de suporte é etapa fundamental no cuidado ao paciente com SGB, pois reduz a taxa de mortalidade para valores que variam de 3 a 8%. Consiste em admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) com frequente monitorização das funções hemodinâmicas e respiratórias, que inclui indicação precoce de intubação endotraqueal (capacidade vital forçada < 20 mL/kg, ou pressão inspiratória menor que 30 cmH₂O, ou quando há dificuldade de manipulação de secreções), colocação de sonda nasogástrica ou nasoenteral, evitar o tratamento agressivo das flutuações da pressão arterial, medidas físicas e medicamentosas para prevenção de trombose venosa profunda, mobilização passiva precoce e órteses para prevenir contraturas, além de cuidados para evitar infecções secundárias e tratamento da dor neuropática.

O tratamento específico consiste em plasmaférese (PE) (volume de troca total de 250 mL/kg, em cinco sessões, diariamente ou em dias alternados) ou imunoglobulina intravenosa (IgIV) (400 mg/kg/dia, por 5 dias). Estudos de metanálise demonstraram eficácia idêntica de ambos os procedimentos para encurtar o tempo para deambulação, o tempo para melhorar 1 grau na escala de incapacidade e a duração da ventilação mecânica. O consenso norte-americano estabelece que a PE pode ser utilizada em pacientes que não deambulam e cuja doença tenha duração inferior a 4 semanas (evidência nível A) ou em pacientes que deambulam e tenham tempo de doença inferior a 2 semanas (evidência nível B). IgIV está indicada nos pacientes com tempo de doença menor que 2 semanas (evidência nível A) ou possivelmente dentro de 4 semanas do início do déficit neurológico (evidência nível B). Esse consenso não recomenda o emprego de corticosteroides ou o uso sequencial de IgIV nos pacientes que não tiveram melhora após PE ou imunoadsorção. Em termos práticos, a IgIV tem se firmado como primeira opção, por conta da facilidade técnica de administração e da menor taxa de eventos adversos quando comparada à PE, que pode necessitar de acesso venoso central com as complicações inerentes à sua passagem, infecções locais, além das complicações do procedimento, como instabilidade hemodinâmica, anemia, plaquetopenia e depleção dos fatores de coagulação.

Polineuropatias desmielinizantes inflamatórias crônicas adquiridas

Atualmente, sob esta denominação, estão incluídos quatro fenótipos clínicos:

- Fraqueza muscular proximal e distal, simétrica.
- Perda sensitiva e motora distal e simétrica.
- Fraqueza muscular assimétrica.
- Perda sensitiva e motora assimétrica.

Alguns autores consideram como pertencentes a esse grupo as variantes sensitiva pura e axonal.

O fenótipo clássico e mais comum desse grupo é a polirradiculoneurite inflamatória desmielinizante crônica (PIDC ou CIDP - chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy), de provável natureza imunológica, principalmente de base celular, e cujo diagnóstico é fundamentado por critérios clínicos, laboratoriais e eletroneuromiográficos. A fraqueza muscular proximal e distal, simétrica, é considerada como marca registrada da doença, com progressão de mais de 8 semanas. O acometimento de nervos cranianos é observado em menos de 10% dos casos e raramente evolui para insuficiência respiratória. Sinais e sintomas sensitivos distais ocorrem em 70 a 100% dos pacientes. A maioria dos casos apresenta lenta e contínua progressão dos sintomas, porém o curso também pode ser flutuante. Cerca de 10 a 15% dos pacientes podem ter início agudo dos sintomas, sendo de difícil diferenciação com a SGB. A demonstração de dissociação proteíno-citológica no líquido cefalorraquidiano é o critério laboratorial mais importante e pode estar presente em 85 a 90% dos casos, e a ENMG demonstra alterações compatíveis com processo desmielinizante, com variável evidência de degeneração secundária. Atualmente, a biópsia de nervo é considerada método de suporte diagnóstico, sendo realizada apenas quando a apresentação clínica é atípica.

Em termos etiológicos, a CIDP é na maioria das vezes, idiopática, porém pode ocorrer no contexto de doença sistêmica. Alguns desses exemplos são: linfomas, mielomas, vírus da hepatite C (VHC), HIV, doença inflamatória intestinal, transplante de órgãos, gamopatia monoclonal de significado indeterminado, entre outros.

Estudos controlados e randomizados demonstraram eficácia dos corticosteroides, PE e IgIV. Entre 66 e 95% dos pacientes com CIDP melhoram com a terapêutica inicial, e somente um terço deles atinge remissão completa. A tendência atual é preferir IgIV (400 mg/kg/dia, por 5 dias) como terapêutica inicial, apesar de não haver comparação direta da sua eficácia em relação à prednisona. No Grupo de Neuropatias Periféricas da Clínica Neurológica do HCFMUSP, como em diversos outros serviços especializados, a terapêutica inicial consiste preferencialmente em metilprednisolona intravenosa (1 g/dia, por 3 a 5 dias) por pelo menos seis aplicações mensais. Quando a resposta terapêutica não é adequada após os três primeiros pulsos, ciclofosfamida (1 g) intravenosa é acrescentada mensalmente com boa resposta; o número total de pulsos é arbitrariamente doze, porém não só esse número poderá ser aumentado em razão da resposta clínica e incapacidade neurológica, mas também pode-se indicar terapêutica de manutenção com azatioprina, metotrexato ou ciclosporina.

A PE pode ser utilizada como conduta de primeira linha, mas a maioria dos serviços a indica como terapêutica de segunda ou terceira linha. Deve ser lembrado que IgIV e PE são terapêuticas cuja ação é de curto prazo e que a CIDP é uma doença de progressão crônica cujo mecanismo principal de agressão é preferencialmente de base celular. Nos casos de CIDP não idiopática, a doença associada também deve ser tratada.

A neuropatia desmielinizante simétrica distal adquirida (DADS - distal acquired demyelinating simmetric neuropathy) se caracteriza pelo déficit predominantemente sensitivo, com distribuição simétrica e de predomínio distal. Predomina no sexo masculino e a partir da sexta década de vida. Na maioria dos casos, há associadamente gamopatia monoclonal de significado indeterminado, mais frequentemente de classe IgM, com ou sem atividade anti-MAG (myelin associated glycoprotein). O tratamento é idêntico ao da CIDP idiopática, porém apenas 30% dos casos de DADS melhoram. A presença ou ausência de atividade anti-MAG não permite prever a resposta ao tratamento. Os pacientes com gamopatia monoclonal de classe IgA ou IgG costumam responder melhor à terapêutica. Cerca de um terço dos casos de DADS não possui gamopatia monoclonal, as características demográficas dos pacientes são mais heterogêneas e a taxa de resposta à terapêutica costuma ser intermediária entre CIDP e DADS com gamopatia monoclonal.

O fenótipo de fraqueza muscular assimétrica é representado pela neuropatia motora multifocal (MMN – multifocal motor neuropathy). O déficit motor inicia-se distalmente na distribuição de nervos individuais, comumente de membros superiores e menos frequentemente de membros inferiores. A atrofia muscular surge quando se sobrepõe degeneração axonal secundária. O liquor não mostra dissociação na maioria dos casos. A ENMG demonstra alterações compatíveis com desmielinização com ou sem o achado característico da MMN, que é o bloqueio de condução nos nervos motores. Há predomínio masculino e a idade varia da segunda à oitava década de vida. Poucos pacientes com MMN melhoram com corticosteroides ou PE, e a maioria piora com essas opções terapêuticas. Apesar de 70% melhorarem clinicamente com ciclofosfamida, há preferência pela IgIV, que é usada na mesma dosagem citada para CIDP.

Representando o fenótipo de perda sensitiva e motora assimétrica, a neuropatia desmielinizante sensitivo-motora multifocal adquirida (MADSAM – multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy) é também conhecida como síndrome de Lewis-Sumner. O déficit motor, predominante, e sensitivo inicia-se nos membros superiores e, posteriormente, acomete os membros inferiores. Os nervos cranianos podem ser acometidos, e os reflexos estão diminuídos ou ausentes em distribuição multifocal. Entre 60 e 80% dos pacientes exibem aumento de proteína no liquor. O estudo eletrofisiológico mostra sinais de desmielinização com bloqueio de condução motora e sensitiva. Corticosteroides e IgIV são igualmente eficazes, com melhora clínica em 71 e 72% dos pacientes, respectivamente.

Neuropatias infecciosas

A barreira sangue-nervo isola parcialmente o nervo periférico da maioria dos agentes infecciosos, entretanto alguns conseguem vencê-la e invadir o tecido. Além disso, o tecido nervoso pode ser lesado secundariamente ao processo inflamatório, por reação imunomediada ou por toxicidade do tratamento.

Neuropatias relacionadas à hanseníase

O Mycobacerium leprae é um microrganismo intracelular obrigatório, com tropismo pelas estruturas nervosas da pele e dos troncos nervosos periféricos, causando infecção granulomatosa crônica. Apesar do declínio na incidência e na prevalência mundial, a hanseníase permanece como importante problema de saúde pública na Índia, no Brasil, no Nepal e na África Central.

Classicamente, a lesão inicial é uma pápula ou mácula cutânea, geralmente hipopigmentada, com diminuição de sensibilidade dolorosa e térmica, que é a mais precocemente afetada. A reação granulomatosa nos nervos causa espessamento nervoso, que geralmente é doloroso à palpação. A magnitude do acometimento cutâneo e dos troncos nervosos é determinada pela resposta imune do hospedeiro, que caracteriza três tipos clínicos principais: tuberculoide (paucibacilar), na qual a resposta imune é predomi-

nantemente de base celular; lepromatosa (multibacilar) com predomínio de resposta humoral; e borderline.

O sintoma principal é a perda sensitiva, principalmente à dor e à temperatura, acometendo nervos cutâneos e mistos em partes do corpo com temperatura relativamente baixa e assumindo o padrão de mononeuropatia focal ou múltipla. Em alguns pacientes pode haver confluência dos déficits. A perda sensitiva é acompanhada de perda da função motora por causa da invasão de nervos próximos da pele (o nervo ulnar é o mais acometido) ou por compressão dos nervos espessados nos túneis fibro-ósseos (neuropatia de entrapment).

O diagnóstico é feito pelo encontro do bacilo na linfa ou na biópsia de pele ou nervo. O tratamento é feito com múltiplas drogas (rifampicina, dapsona e clofazimina). Convém ressaltar que os pacientes multibacilares podem apresentar lesão nervosa aguda, decorrente das reações reversas (tipo I e II) que ocorrem durante ou após a terapêutica antimicrobiana. Na neurite aguda reacional, os corticosteroides são considerados drogas de primeira linha, porém em casos de refratariedade os imunossupressores podem ser utilizados.

Neuropatias relacionadas ao HIV

Na atualidade, a NP tem se tornado a principal complicação neurológica nos pacientes com HIV, porém é sintomática em apenas 10 a 15% deles. A apresentação clínica mais comum é de polineuropatia predominantemente sensitiva e distal, cujo principal sintoma é a dor neuropática. Esse tipo de NP pode decorrer da própria infecção viral ou da toxicidade das medicações antirretrovirais, entre as quais os inibidores da transcriptase reversa são os mais neurotóxicos. Os pacientes que mais frequentemente desenvolvem essa NP são mais velhos, com contagem de CD4 < 350 células/mL ao iniciarem o tratamento, tratamento antirretroviral combinado e presença de diabete. A infecção concomitante por vírus da hepatite C (VHC) não foi identificada como fator de risco. A única forma de diferenciar a NP vírus-associada da toxicidade de seu tratamento específico é estabelecer o intervalo de tempo entre a introdução das drogas antivirais e o início dos sintomas neuropáticos, que frequentemente é de no máximo 3 meses após sua introdução. Convém ressaltar ainda que esse tipo de NP também é descrito na toxicidade do álcool e na desnutrição, que podem estar presentes no paciente com infecção pelo HIV.

Ainda, SGB e CIDP podem ocorrer no paciente HIV-positivo, e seu tratamento não difere do empregado para os pacientes imunocompetentes. Duas síndromes periféricas causadas pelo citomegalo-vírus podem ocorrer nos estágios avançados da doença: mononeuropatia múltipla grave e polirradiculopatia lombossacral aguda.

Neuropatia relacionada ao vírus da hepatite C

Considerada uma das manifestações extra-hepáticas do vírus da hepatite C, a NP se expressa em duas formas clínicas: mononeuropatia múltipla aguda ou subaguda (mais frequente) e polineuropatia predominantemente sensitiva. A NP ocorre em 26 a 86% dos pacientes com crioglobulinemia mista associada ao vírus. Em uma série de pacientes sem crioglobulinemia, 43,5% apresentavam NP e esse achado não se correlacionou com carga viral, subtipo do vírus, duração da infecção ou tratamento com interferona-alfa.

Neuropatia relacionada ao vírus varicela-zóster

A reativação do vírus latente nos neurônios sensitivos dos gânglios das raízes dorsais ou dos gânglios dos nervos cranianos causa ganglionite inflamatória e necrótica, que se expressa por dor aguda e vesículas com distribuição em um a três dermátomos, podendo afetar nervos cranianos, como o facial. O local mais comum é o tórax, seguido pela divisão oftálmica do nervo trigêmeo. Após a resolução do rash cutâneo, pode ocorrer neuralgia pós-herpética, cuja incidência aumenta com a idade.

Neuropatia associada à borreliose

A infecção do SNP por micro organismos do grupo da Borrelia burgdorferi sensu stricto e sensu lato geralmente se apresenta como meningorradiculite assimétrica dolorosa, frequentemente acompanhada de paralisia facial periférica uni ou bilateral, porém outros nervos cranianos podem ser afetados associada ou isoladamente. A fraqueza muscular, quando presente, é comumente assimétrica, com padrão clínico sugestivo de SGB ou CIDP. Nessa fase, o liquor mostra aumento de células e há síntese intratecal de anticorpos contra o agente infeccioso. Para a suspeita diagnóstica inicial, é muito importante história de contato com carrapatos, já que o clássico rash cutâneo migratório e artralgias podem não ocorrer. Nessa fase precoce, o tratamento com antibioticoterapia (penicilina ou ceftriaxona) leva à recuperação. Na fase tardia da borreliose, raramente é descrita NP crônica em conjunção com a lesão dermatológica crônica (acrodermatite atrófica crônica), e o diagnóstico se baseia em elevados títulos séricos de anticorpo contra a espiroqueta e liquor normal. A polineuropatia crônica isolada como manifestação de neuroborreliose é altamente controversa e não é embasada pelos dados atuais.

Neuropatia tóxica

Diversas medicações e toxinas industriais e ambientais são tóxicas para os nervos periféricos e respondem por 2 a 4% das causas de NP. Geralmente, são de difícil confirmação laboratorial e o diagnóstico é estabelecido mediante a correlação temporal entre a exposição ao agente e o início dos sintomas neuropáticos. Na maioria das substâncias, a expressão clínica da neurotoxicidade é polineuropatia predominantemente sensitiva, simétrica, de predomínio distal e axonal. Os neurônios e axônios sensitivos são mais vulneráveis que os motores. Entretanto, o predomínio do tipo de fibra sensitiva, grossa ou fina, pode variar entre as substâncias. Na maioria dos casos a instalação dos sintomas ocorre de forma subaguda ou crônica, e a cessação da exposição pode potencialmente reverter os déficits. Mesmo após a suspensão, no entanto, alguns

agentes exibem piora da neuropatia (fenômeno coasting) por alguns meses antes de mostrar alguma recuperação.

Os mecanismos de toxicidade são variados e conhecidos para poucos agentes, e incluem toxicidade direta ou de seus metabólitos, deficiência vitamínica secundária, interferência com ácidos nucleicos ou com a função mitocondrial, apoptose, ou atuação como hapteno desencadeando reação imunomediada. Alguns fatores são considerados predisponentes para neuropatia tóxica (p. ex., existência prévia de NP, idade e, principalmente, funções hepática ou renal comprometidas) por diminuírem o metabolismo e a depuração das substâncias. Não só a lista de substâncias é enorme e inclui medicações e toxinas ambientais e industriais (Quadro 6), mas também alguns agentes podem causar mais de um tipo de lesão ou acometer preferencialmente mais de um tipo de fibra nervosa.

Neuropatia da doença crítica

Cerca de 20 a 50% dos pacientes admitidos em UTI podem desenvolver polineuropatia da doença crítica, que é predominantemente motora e axonal, consequente a síndrome de resposta inflamatória sistêmica por sepse, traumatismo múltiplo, queimaduras, com ou sem falência de múltiplos órgãos. O déficit costuma melhorar se o paciente sobrevive à fase crítica. Do ponto de vista clínico, o paciente pode apresentar tetraparesia, arreflexia profunda, manutenção e prolongamento de insuficiência respiratória com dificuldade para desmame do aparelho de suporte ventilatório. A ENMG revela disfunção axonal e permite o estudo do grau de comprometimento do nervo frênico e da musculatura do diafragma. A biópsia de nervo revela degeneração axonal das fibras motoras e sensitivas, sem evidências de infiltrado inflamatório.

Neuropatias hereditárias

As neuropatias hereditárias formam um grupo heterogêneo de doenças, que pode simplificadamente ser dividido em dois subgrupos. No primeiro, a neuropatia é um dos achados clínicos de doença multissistêmica ou de doença neurológica generalizada (p. ex., leucodistrofia metacromática, doença de Krabbe, doença de Refsum, doença de Fabry, doença de Tangier, neuropatia amiloidótica hereditária e porfirias hepáticas). No segundo grupo, o nervo periférico é o tecido primariamente envolvido na doença. Fazem parte deste grupo as neuronopatias motoras hereditárias (atrofia espinhal hereditária), as neuropatias hereditárias sensitivo-motoras (CMT) e as neuropatias sensitivo-autonômicas hereditárias (HSAN), além de outras com menor representatividade clínica.

Doença de Charcot-Marie-Tooth

A CMT é a NP hereditária mais comum, afetando cerca de 1 em 2.500 pessoas, e é um grupo clínica e geneticamente heterogêneo. Clinicamente, é heterogênea, pois varia na idade de início, na velocidade de progressão dos déficits e nas alterações eletrofisiológicas; e, ainda, a

Tipo de neuropatia	Tipo de lesão	Exemplos
Predominantemente sensitiva	Axonal	Acrilamida, amiodarona, arsênico, bortezomibe, cisplatina e derivados, cloranfenicol, cloroquina, colchicina, dissulfeto de carbono, dissulfiram, estatinas, etambutol, etanol, fenitoína, heroína, hexacarbonetos, hidralazina, isoniazida, leflunomida, lítio, metronidazol nitrofurantoína, organofosforados, óxido de etileno, óxido nitroso, nucleosídios, podofilina talidomida, tálio, taxol, vincristina e derivados
	 Desmielinizante 	Amiodarona, cloroquina, hexacarbonetos, perexelina, procainamida, tacrolimo, telúrio
	■ Mista	Amiodarona, etilenoglicol, dietilenoglicol, hexacarbonetos
Predominantemente motora	Axonal	Chumbo, dapsona, gangliosídeos, mercúrio, organofosforados, suramina
	Desmielinizante	Suramina
	Mista	Suramina

gravidade clínica varia dentro de uma mesma família. O fenótipo clássico inclui dificuldade à marcha, pés cavos ou outras deformidades osteoarticulares ou de coluna, perda da sensibilidade em bota ou luva, atrofia principalmente de musculatura fibular (pernas em garrafa de champanhe invertida), reflexos profundos geralmente hipoativos ou abolidos. A perda da sensibilidade proprioceptiva é comum e justifica os achados de marcha atáxica, tremores, entre outros. A dor neuropática pode ocorrer em cerca de 20% dos casos. O início dos sintomas geralmente ocorre entre a primeira e a segunda década de vida, porém pode variar da infância até a idade adulta avançada.

Em razão de critérios eletrofisiológicos de condução nervosa motora em membros superiores, a CMT é classificada como desmielinizante, axonal e, mais recentemente, intermediária.

Acoplando o padrão eletrofisiológico ao de herança, a classificação atual da CMT estabelece quatro tipos (CMT1, CMT2, CMT4 e CMTX) e dentro de cada tipo surgem subclassificações em decorrência do gene e/ou da mutação identificada. De forma simplificada, CMT1 representa o grupo com herança autossômica dominante e ENMG com padrão desmielinizante; CMT2 engloba os pacientes com herança autossômica dominante e padrão axonal à ENMG; CMT4 é aplicada ao padrão de herança recessivo, independentemente de ser axonal ou desmielinizante à ENMG; e CMTX, quando a herança é ligada ao cromossomo X. Os diferentes genes e mutações podem ser consultados na literatura pertinente, ressaltando-se que um mesmo gene pode estar associado a mais de um subtipo de CMT.

Porfiria aguda intermitente

O reconhecimento da porfiria aguda intermitente é importante, pois é um diferencial clínico da SGB. Trata-se de uma doença de caráter autossômico dominante, caracterizada por ataques agudos, inicialmente com sintomas abdominais (dor, náuseas, vômitos e obstipação), acompanhados por taquicardia e hipertensão arterial. Posteriormente, há alterações psíquicas (confusão e delírio), convulsões e, por fim, desenvolve-se a NP, que é aguda, predominantemente motora e axonal. Durante o ataque, precursores das porfirinas excretados na urina

confirmam o diagnóstico. O tratamento consiste em suporte respiratório, controle da disfunção autonômica e evitar o uso de substâncias potencialmente porfirinogênicas. Glicose intravenosa é utilizada para suprimir a biossíntese do heme, e hematina é indicada por suprimir a ação da enzima ALA-sintetase no figado.

Neuropatia compressiva

A apresentação clínica é de neuropatia focal, de instalação aguda ou crônica, em geral com dor e parestesias e posteriormente soma-se déficit motor no território do nervo afetado. Neuropatia de entrapment é um termo utilizado para processos compressivos crônicos que afetam o nervo quando este trafega por locais superficiais e/ou estruturas ósseas ou fibrosas. A compressão mecânica aguda gera desmielinização focal, porém com a persistência da pressão soma-se degeneração axonal.

A síndrome do túnel do carpo, causada pela compressão do nervo mediano no túnel do carpal, é o representante mais frequente, com prevalência estimada em 2 e 3% dos homens e mulheres, respectivamente, e na maioria é de origem idiopática. Fatores predisponentes são diabete, gestação, doenças tireoidianas, doença renal crônica e obesidade. A neuropatia do nervo ulnar, em razão de sua compressão no cotovelo, é a segunda causa. Outros exemplos são a neuropatia do nervo radial (paralisia do sábado à noite), nervo cutâneo femoral lateral (meralgia parestésica) e nervo tibial (síndrome do túnel do tarso). A ENMG é indispensável para localizar o sítio de lesão e determinar a intensidade da lesão. Os métodos de imagem são úteis para identificar a natureza do processo compressivo. Além do tratamento sintomático, intervenção cirúrgica deve ser considerada.

Polineuropatia axonal idiopática crônica

Após a ampla investigação de uma NP adquirida, cerca de 10 a 35% dos casos não têm uma causa identificável, recebendo diferentes denominações: neuropatia idiopática, neuropatia de fibras finas, neuropatia predominantemente de fibras finas, polineuropatia criptogênica e, mais recentemente, polineuropatia axonal idiopática crônica (CIAP – chronic idiopathic axonal polyneuropathy). As manifestações clínicas se distribuem de modo simétrico, englobam perda de sensibilidade, parestesias, disestesias ou dores nas extremidades distais dos pés e posteriormente nas mãos, em geral sem qualquer fraqueza muscular que, quando presente, é restrita aos pés. Por definição, não deve ter uma causa identificada laboratorialmente e a ENMG acusa processo lesivo axonal. O início é insidioso, ocorrendo mais frequentemente na sexta ou sétima década de vida. A maioria dos pacientes persiste com sintomas sensitivos ao longo do tempo e a deambulação permanece independente. Dos pacientes com diagnóstico de CIAP após investigação inicial, cerca da metade têm uma possível etiologia identificada após 2 anos de acompanhamento, nos quais distúrbios do metabolismo glicêmico foram a causa mais comumente identificada.

Referências bibliográficas

- Arnold WD, Elsheikh BH. Entrapment neuropathies. Neurol Clin. 2013;31:405-24
- Barohn RJ, Amato AA. Pattern-recognition approach to neuropathy and neuronopathy. Neurol Clin. 2013;31:343-61.
- Callaghan B, Feldman E. The metabolic syndrome and neuropathy: therapeutic challenges and opportunities. Ann Neurol. 2013;74:397-403.
- Cornblath D. Electrophysiology in Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol. 1990;27(suppl):S17-20.
- Cornblath DR, Asbury AK, Albers JW, Feasby TE, Hahn AF, McLeod JG, et al. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Neurology. 1991;41:617-8.
- Collins MP, Arnold WD, Kiessel JT. The neuropathies of vasculitis. Neurol Clin. 2013;31:557-95.
- Deprez M, Groote CC, Gollogly L, Reznik M, Martin JJ. Clinical and neuropathological parameters affecting the diagnostic yield of nerve biopsy. Neuromuscul Dis. 2000:10:92-8.
- Dick PJ, Thomas PK. Peripheral neuropathy. 4.ed. Philadelphia: Elsevier Saunders: 2005.
- Diezi M, Buclin T, Kuntzer T. Toxic and drug-induced peripheral neuropathies: update on causes, mechanisms and management. Curr Opin. 2013;26:481-8.
- Dimachkie MM, Barohn RJ. Guillain-Barré syndrome and variants. Neurol Clin. 2013;31:491-510.
- Dimachkie MM, Barohn RJ, Katz J. Multifocal motor neuropathy, multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy, and other chronic acquired demyelinating polyneuropathy variants. Neurol Clin. 2013;31:533-55.
- England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA, et al. Practice parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodi-

- agnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology. 2009;72:85-92.
- 13. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA, et al. Practice parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology. 2009;72:14-22.
- French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. Ann Neurol. 1987;22:753-61.
- Gorson KC, Ropper AH. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): a review of clinical syndromes and treatment approaches in clinical practice. J Clin Neuromusc Dis. 2003;4:174-89.
- Gorson KC, Katz J. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neurol Clin. 2013;31:511-32.
- Guillain-Barré Syndrome Steroid Trial Group. Double-blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. Lancet. 1993;341:586-90.
- Hammond N, Wang Y, Dimachkie MM, Barohn RJ. Nutritional neuropathies. Neurol Clin. 2013;31:477-89.
- Hirata MTA. Polirradiculoneurite crônica inflamatória desmielinizante idiopática: avaliação clínica, diagnóstica e terapêutica. Tese (Doutorado). São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1994. 156 p.
- Hughes RAC, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. Controlled trial of prednisolone in acute polyneuropathy. Lancet. 1978;2:750-3.
- Koike H, Watanabe H, Sobue G. The spectrum of immune-mediated autonomic neuropathies: insights from the clinicopathological features. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84:98-106.
- Levine TD, Saperstein DS. Laboratory evaluation of peripheral neuropathy. Neurol Clin. 2013;31:363-76.
- Lino AMM, Hirata MTA, Baêta AM, Tsanaclis AMC, Scaff M, Marchiori PE. Terapêutica intravenosa com metilprednisolona e ciclofosfamida na vasculite do sistema nervosa periférico. Arq Neuropsiquiatr. 1998;56:274-80.
- 24. Lozeron P, Trocello J-M. Acquired neuropathies. J Neurol. 2013;260:2433-40.
- Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Cryptogenic sensory polyneuropathy. Neurol Clin. 2013;31:463-76.
- Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Lancet. 1997;349:225-30.
- Pratt RW, Weimer LH. Medication and toxin-induced peripheral neuropathy. Semin Neurol. 2005;25:204-16.
- Ross MA. Electroctrodiagnosis of peripheral neuropathy. Neurol Clin. 2012;30:529-49.
- Saperstein DS, Katz JS, Amato AA, Barohn RJ. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. Muscle Nerve. 2001;24:311-24.
- Saporta MA, Shy M. Inherited peripheral neuropathies. Neurol Clin. 2013;31:597-619.
- 31. Sindic CJM. Infectious neuropathies. Curr Opin Neurol. 2013;26:510-5.
- The Dutch Guillain-Barré Study Group. Treatment of Guillain-Barré syndrome with high-dose immune globulins combined with methylprednisolone: a pilot study. Ann Neurol. 1994;35:749-52.
- The Guillain-Barré Syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. Neurology. 1985;35:1096-104.
- van der Meché FGA, Schmitz PIM; the Dutch Guillain-Barré Study group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. N Engl J Med. 1992;326:1123-9.

Samira Luisa Apostolos-Pereira Paulo Euripedes Marchiori

SUMÁRIO

Introdução, 529

História, 529

Dados epidemiológicos, 530

Fisiopatologia dos distúrbios da junção neuromuscular, 531

Etiopatogênese da miastenia gravis, 533

Etiopatogênese da síndrome de Eaton Lambert, 536

Etiopatogênese do botulismo, 536

Etiopatogênese das síndromes miastênicas congênitas, 536

Quadro clínico, 536

Diagnóstico, 538

Teste à beira do leito, 538

Estudo eletrofisiológico, 539

Testes laboratoriais, 540

Teste anatomopatológico, 541

Classificação, 541

Tratamento da miastenia gravis, 542

Terapia sintomática, 542

Terapia imunossupressora, 543

Terapêutica de curto prazo, 544

Terapêutica de longo prazo, 544

Situações especiais, 546

Tratamento da crise miastênica, 546

Provas de função pulmonar à beira do leito, 547

Tratamento da síndrome de Eaton Lambert, 547

Tratamento do botulismo, 548

Considerações finais, 548

Referências bibliográficas, 548

Introdução

A miastenia gravis (MG) é uma doença imunológica mediada por anticorpos direcionados contra antígenos-alvo da porção pós-sináptica do receptor nicotínico de acetilcolina (AChR) na junção neuromuscular (JNM), com consequente redução numérica e funcional destes e que se caracteriza por fraqueza e fatigabilidade flutuantes da musculatura esquelética estriada. A palavra miastenia é de origem grega, com o prefixo myo significando músculo e asthenia, fraqueza. O termo gravis advém do latim, referindo-se à gravidade da sintomatologia^{1,2}.

A história natural da MG é extremamente limitante, com evolução fatal se não tratada. Com as opções terapêuticas atuais, a maioria dos pacientes evolui com remissão parcial ou total dos sintomas, e a qualidade de vida é extremamente melhorada^{1,3}.

O pronto reconhecimento é crucial para a conduta médica adequada frente a um paciente com queixa de fadiga ou fraqueza muscular. Para compreensão do quadro clínico, programações diagnósticas e terapêuticas, serão abordados nesse capítulo os temas relacionados com a definição do termo MG, os marcos históricos da definição, a base fisiológica da transmissão neuromuscular, a etiopatogenia da doença, bem como os principais diagnósticos diferenciais.

História

O primeiro caso descrito na literatura é creditado a Sir Thomas Willis (1672), que relatou o caso de uma mulher jovem com paralisia muscular esquelética flutuante, o qual denominou "paralisia espúria não habitual"; foi citado no livro *De anima brutorum*, traduzido para o inglês por S. Pordage, em 1683, referenciados por Guthrie, em 1903.

Em 1868, Hérard escreveu De la paralysie glossolabiolaryngeé e Wilhelm Heinrich Erb, professor de medicina interna da Universidade de Heidelberg, descreveu com pormenores o quadro clínico da doença e ressaltou a remissão clínica em um paciente de 55 anos do sexo masculino. Em 1895, Friedrich Jolly descreveu a doença em dois adolescentes de 14 e 15 anos, e observou que a estimulação repetitiva dos músculos com corrente farádica provocava a falência da estimulação tetânica, posteriormente conhecida como "reação de Jolly", e cunhou o termo MG pseudo-paralytica. Oppenheim, em 1899, e Laquer e Weigert, em 1901, evidenciaram tumor de glândula tímica em uma paciente jovem de 21 anos. Em 1900, Harry Campbell, em Londres, e Edwin Bramwell, na Escócia, reportaram ao repouso como um fator de melhora da fadiga muscular.

Em 1911, Ernst Sauerbruch, cirurgião germânico, removeu o timo de um paciente com timoma e MG, com melhora da doença. Em 1912, foram registrados 250 casos de pacientes com MG na literatura, reportando o alargamento de mediastino em 28%. Neste mesmo ano, Schumacher e Hoth timectomizaram um paciente com hipertireoidismo e MG com remissão da sintomatologia. Até 1930, a terapêutica para MG era fonte de desencorajamento para os pacientes e causa de pesadelo para os médicos.

Em 1932, Loewi responsabilizou a acetilcolina pelos impulsos nervosos. Em 1934, Mary Walker descobriu que a fisostigmina melhorava os sintomas miastênicos e sugeriu a existência de um agente bloqueador da JNM.

Em 1936, Dalle mostrou que a acetilcolina é liberada nas terminações nervosas e serve como transmissor de impulsos na JNM. Harriet Edgeworth (estudante de medicina) descreveu sua batalha com a MG e a melhora dos sintomas com a efedrina (que era um ingrediente da droga mehuang) para cólicas menstruais. Após dois meses, Vietz introduz a formulação parenteral de prostigmine. Em 1939, Blalock et al. timectomizaram uma paciente com MG e timoma, relatando melhora do caso. Em 1944, essa visão é ratificada em 18 pacientes timectomizados por um grupo de 18 cirurgiões torácicos.

Em 1941, na John Hopkins University, Blalock operou um paciente miastênico sem timoma e nas seis semanas subsequentes, mais seis foram timectomizados com melhora de 50%. Em 1944, Blalock realizou 20 timectomias em pacientes miastênicos com melhora em 13 deles.

Geoffrey Keynes, cirurgião de tireoide de Londres, estimulado pelo relato inicial de Blalock, realizou a primeira timectomia na Inglaterra, em 1942. Em 1949, Keynes havia operado 120 pacientes miastênicos não timomatosos com 65% de remissão completa ou quase completa. Porém, Eaton, neurologista, e Clagett, cirurgião, reuniram os resultados da timectomia em pacientes miastênicos timomatosos e não timomatosos e não mostraram resultados animadores. Portanto, quando analisaram os resultados de ambos os grupos, mostraram a eficácia da timectomia nos pacientes de sexo feminino com idade inferior a 50 anos e sem timoma.

Os pacientes timectomizados em Boston, Massachussets General Hospital (MGH), não apresentaram boa resposta à timectomia. Porém, Vietz admitiu que os pacientes selecionados para a cirurgia tinham longa evolução da doença. Posteriormente, em 1953, no MGH, a timectomia era recomendada para mulheres com menos de 40 anos, a maioria recebeu irradiação tímica, prévia à cirurgia.

Os médicos do John Hopkins Hospital, no qual Blalock iniciou sua série, concluíram pela ausência de evidência de melhora em pacientes timectomizados. Entretanto, mais uma vez, os pacientes com ou sem timomas foram avaliados conjuntamente. Um relato favorável à timectomia ocorreu pela experiência combinada do MGH (Boston) e do Mount Sinai Hospital New York, que especularam que a falta de entusiasmo para as timectomias efetuadas no Johns Hopkins Hospital ocorrera porque os casos-controle eram de pacientes com MG leve. Os problemas de não randomização, não pareamento e ausência de controles dificultaram a análise dos resultados sobre a timectomia por mais de 50 anos, sendo os estudos prospectivos recomendados a mais de 25 anos. Enquanto isso, cirurgiões torácicos continuaram a promover várias técnicas, com a finalidade de remover o timo e reduzir a morbidade, revivendo a timectomia cervical em 1965, a transcervical em 1969, a transcervical extendida em 1968, a transcervical extendida em 1962, a maximizada em 1988, por toracoscopia em 1992. Enquanto todos os resultados de numerosos estudos não controlados e relatos retrospectivos na Europa, na Ásia e na América clamam que a timectomia é efetiva como tratamento para MG, os céticos ainda clamam por resultados baseados em evidência.

Em 1935, a neostigmina tornou-se o agente de escolha para o tratamento da miastenia, porém a rápida ação e os efeitos adversos tornaram necessários o estudo e o desenvolvimento de outros agentes. Em 1950, a La Roche desenvolveu um *anticurare* que produziu melhora em uma menina miastênica com 11 anos de idade. Em 1955, Werstenberg propôs a introdução de cloreto na molécula, resultando no tensilon, que poderia ser usado na MG. Administrou 250 mg do tensilon em solução oral, com melhora do paciente, porém houve desenvolvimento de cefaleia. Desafortunadamente, pela curta ação, foi abandonado como terapêutica da MG.

Mestinon, ou brometo de piridostigmina, é uma piridina análoga à neostigmina, que foi sintetizada em 1945 pela Hoffman La Roche, e testada inicialmente com a mesma dose da neostigmina, sem sucesso. A quadriplicação da dose produziu efeito.

Ao mesmo tempo, Winthrop-Steam Inc. introduziu o ambenônio, ou *mytelase*, estudada por Robert Schwab, em 1954, e Westenberg, em 1956, que mostraram maior potência e duração do que a neostigmina e a piridostigmina, porém com estimulação do sistema nervoso central.

Em relação aos aspectos etiopatogênicos, Nastuk, em 1959, mostrou o consumo de complemento na placa mioneural de pacientes miastênicos. Em 1960, Simpson, avaliando os dados de aproximadamente 800 pacientes, propôs, pela existência de doenças imunológicas associadas à miastenia, uma etiologia imunomediada e sugeriu a existência de um agente bloqueador. Porém, nunca o demonstrou. Em 1973, Almon mostrou a ligação do veneno da *Bungarus multicinctus*, alfa-búngaro-toxina, à subunidade-alfa do receptor de acetilcolina (AChR), e determinou o anticorpo anti-AChR. Em 1974, foi produzido o modelo experimental de MG.

Atualmente, a MG é uma das doenças imunológicas cuja fisiopatologia é mais bem compreendida, a primeira doença mediada por anticorpo a ser descrita^{1,2}.

Dados epidemiológicos

A prevalência da MG nos Estados Unidos é de 14,2/1.000.000, com incidência de 0,2 a 0,5/100.000 ca-

Agentes	Ano		Tentativa	Manutenção	Efeitos cola	terals	Atual
Alcaloide de veratrina	1933		+				
Diacetato de germina	1933		+				
Neostigmina	1935		++	+	++		Teste
Piridostigmina	1945		++	++++	+		++++
Di-isopropilfluorfosfato	1946		+	-	++++		_
Hexaetiltetrafosfato	1948		+	2	++++		_
Ro-2-3198 (3-hidroxifenildimetil- etil-amônia)	1950		+				-
Tensilon	1951		+	+	++		++
Win 8077 (mytelase)	1954		++	+++	+++		+++
Urecolina	1955						
Espironolactona-trianterene	1960		+	_			
Galantamina	1960		+				
Ecotiopato	1966		+				
Agentes		Época		Local		Resultado	
Extrato de adrenal		Fim do século XIX		Paris		Piora	
Antruitrina		1935				Bom	
Pituitária		1935		Nova York		Desencoraj	ador
		1940					
Hormônio adrenocorticotrófico (AC	Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)						
Corticotropina		1948					
To. class wolff (H)		1949					
Cortisona		1948					
Heinch P							
Kendall E		1950					
Reichstein T		1950				Descoberta	da cortisona

Millikan C	ACTH	"Não eram para o tratamento da MG"
Eaton D		Condenou o uso
Grob D		Condenou o uso
Harvey, McGrobe		Condenaram o uso
Freydberg L	1960	Mostrou experiência pessoal positiva
Schleszinger N	1952	Resultado desencorajador
Osserman EF	1958	"ACTH é perigoso"
Matell G		
Von Reis G	1959	Pulsos de ACTH 1.000 UI
Lujestame A	1965	Apresenta resultados em poucos pacientes
Thevenard	1943	
	1960	Propôs a denervação do seio carotídeo bilateral com 45% de melhora

sos novos a cada ano⁴. Ainda que a doença possa ter início em qualquer idade, apresenta pico bimodal, acometendo principalmente mulheres entre 20 e 40 anos e homens entre 40 e 60 anos. As mulheres são mais frequentemente acometidas, na razão de 3:2, e a incidência aumenta com a idade. A ocorrência familiar da MG autoimune é rara, mas, em geral, há alta incidência de outras doenças imunológicas associadas.

Fisiopatologia dos distúrbios da junção neuromuscular

A familiaridade com a fisiologia da transmissão neuromuscular é útil no entendimento da fisiopatologia de distúrbios de JNM. A partir da Figura 1, segue uma breve revisão da JNM.

Para a realização do ato motor, o potencial de ação do neurônio motor deve ser transmitido ao músculo efetor. Esse processo é mediado pela JNM, uma sinapse especializada do sistema nervoso periférico, no qual um impulso elétrico de despolarização neuronal pré-sináptico

é transformado em energia química, atravessa uma região chamada fenda sináptica e é novamente transformado em energia elétrica na membrana pós-sináptica, que então induz à despolarização da membrana muscular pós-sináptica, o que, por sua vez, resulta em contração muscular.

A JNM é composta pela porção terminal do neurônio motor, a fenda sináptica e a porção pós-juncional, do músculo efetor.

Na porção terminal do neurônio motor, terminações nervosas intramusculares formam uma região distal mais proeminente, denominada botão terminal, que constitui um local de intensa atividade metabólica, e é preenchido por uma série de proteínas do citoesqueleto, da mitocôndria e por numerosas substâncias químicas (principalmente vesículas repletas de acetilcolina). Estas últimas migram do citoplasma para a membrana celular durante o impulso nervoso para a contração muscular.

A membrana pré-sináptica contém canais de cálcio voltagem-dependentes (CCVD). Em resposta à despolarização do nervo, esses canais permitem o influxo de cálcio no terminal pré-sináptico, o que facilita a liberação de neurotransmissores durante o estímulo subsequente. Em seguida, o cálcio difunde-se rapidamente para fora do nervo terminal. Impulsos nervosos repetitivos também aumentam a mobilização de vesículas de acetilcolina (ACh) em direção às zonas ativas da membrana pré- -sináptica. Como resultado, a contração muscular voluntária tem um efeito de facilitação transitória na liberação de neurotransmissores. De modo análogo, a estimulação nervosa repetitiva (ENR) é usada como uma técnica neurofisiológica para a investigação de distúrbios da JNM. O tempo de influxo do cálcio é extremamente importante na determinação da resposta a diferentes taxas de ENR.

A ACh, neurotransmissora natural da JNM, é sintetizada e armazenada em vesículas - contendo 5.000 a 10.000 moléculas – na porção terminal do neurônio motor (Figura 1). São liberadas esporádica e irregularmente na membrana sináptica em repouso e em flashes após a despolarização do nervo. Quando ativadas, tais vesículas se fundem com a membrana pré-sináptica, despejando o conteúdo de acetilcolina na fenda sináptica. O neurotransmissor liberado migra e une-se a receptores de acetilcolina (AChR) localizados na membrana pós-sináptica, produzindo aumento transitório na permeabilidade dos canais de sódio e potássio (Figura 2). A membrana muscular pós-sináptica é dividida por uma rede de fendas juncionais secundárias que, por sua vez, são preenchidas por uma rica rede de moléculas AChR do tipo nicotínicos (Figura 3). Tais receptores são estruturas largas e complexas que se estendem na porção transmembranosa da célula muscular, consistindo de cinco subunidades (duas alfas, uma subunidade beta, uma gama e uma delta) que formam um canal iônico. Variação individual pode ocorrer entre diferentes pacientes e ainda entre músculos do mesmo paciente. A região imunogênica principal (RIP) do AChR é o lugar mais frequentemente ataca-

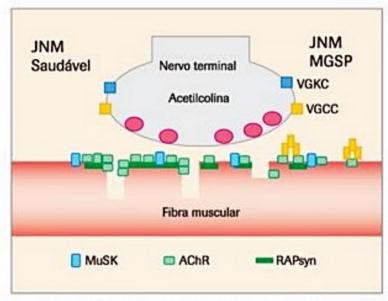


Figura 1. Anatomia e fisiologia da junção neuromuscular.

AChR: receptor da acetilcolina; JNM: junção neuromuscular; MGSP: misstenia gravis soropositiva; MuSK: receptor da tirosina-cinase músculo-específica; VGCC: canal de cálcio voltage-dependente; VGKC: canal de potássio voltagem-dependente.

Fonte: Adaptado de Kandel ER, Schwartz JH, Jerrel TM. Princípios da neurociência. 4º ed. Barueri: Manole, 2002.

do por autoanticorpos na maioria dos casos de MG. Em 60% dos casos, é localizado na porção extracelular da subunidade alfa do receptor7. Quando duas moléculas de ACh encontram um receptor, uma reação química ocorre, com abertura de canais de sódio na membrana pós- -sináptica produzindo despolarização localizada, não propagada. Essa despolarização produzida por apenas um receptor é conhecida como potencial da placa terminal em miniatura (PPTM). A soma de muitos PPTM produz despolarização localizada não propagada na região da placa terminal referida como potencial de placa terminal (PPT). Quando a soma de diversos PPT atinge o limiar de propagação, canais de sódio se abrem, gerando potencial de ação do tipo "tudo ou nada", que se propaga desencadeando potencial de ação da fibra muscular. A propagação do potencial de ação pela fibra muscular ocorre via túbulos T, com liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático. O cálcio une-se à troponina, levando a mudanças conformacionais nas proteínas miofibrilares (tropomiosina, actina e miosina), com consequente contração muscular. A soma da atividade elétrica de centenas de milhares de potenciais de ação de fibras musculares produz o potencial de ação da unidade motora, que resulta na contração muscular visível.

A amplitude do PPT é diretamente relacionada ao número de moléculas de ACh que se unem a seus receptores. Devido a um fator de segurança fisiológico, o PPT é normalmente suficiente para gerar um potencial de ação ao longo da membrana do músculo. Esta margem de segurança está comprometida em distúrbios de JNM, levando à fraqueza muscular. O processo de transmissão neuromuscular é finalizado pela difusão da ACh por meio da sinapse e hidrólise pela acetilcolinesterase, um processo rápido que dura alguns milissegundos. Defeitos na transmissão neuromuscular podem ocorrer em diversos pontos nesse processo³.

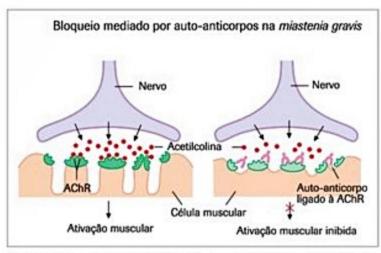


Figura 2. Bloqueio do receptor da acetilcolina mediado por autoanticorpos na miastenia gravis.

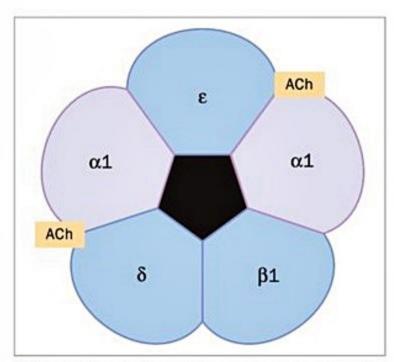


Figura 3. Receptor de acetilcolina – representação esquemática demonstrando as cinco subunidades ligadas a duas moléculas de acetilcolina.

Do ponto de vista fisiológico, as patologias da JNM decorrem de disfunção pré- ou pós-sináptica, secundária à lesão no canal iônico ou no receptor, mediada por autoanticorpo. A síndrome de Eaton Lambert (SEL) e a MG representam os exemplos mais bem definidos desse espectro de disfunção e serão discutidas nas próximas sessões.

Etiopatogênese da miastenia gravis

A patogênese da MG envolve ataque imunológico mediado por anticorpos contra o receptor nicotínico de acetilcolina pós-sináptico (AcAChR) na JNM. Esses AcA-ChR induzem disfunção ou mesmo destruição da membrana pós-sináptica na placa motora, mediada pelo complexo de ataque C5-C9, com redução de AChR numérica ou funcional, e modificação do turnover do receptor de



Figura 4. Ptose bilateral em paciente com miastenia gravis - observar a contração dos músculos frontais associados.

sobrevida curta para o de longa duração. O AChR é uma proteína integral transmembrânica que funciona como ligante ao canal iônico. As células T auxiliares (Th) e as células B são envolvidas na resposta autoimune, porém o braço efetor da resposta imune é dado pelos AcAChR. Portanto, enquanto a célula Th tem papel crucial na gênese da doença, o ataque à membrana da JNM é feito pelos AcAChR. A ação desses anticorpos sobre o AChR determina bloqueio da função, além de com modulação antigênica induzida pela ligação cruzada com moléculas de AChR adjacentes por meio de uma ligação ambivalente de uma molécula de AcAChR com duas moléculas de AChR, aumentando o turnover (Figura 2). Os AcAChR induzem uma inflamação destrutiva da membrana pós--sináptica, com alterações morfológicas da placa terminal. Este evento é mediado pela via do complemento, com ativação do complexo de ataque da membrana e desenvolvimento da cascata inflamatória. Outros antígenos da JNM, distintos do AChR, podem sofrer ataque imunológico na MG, e, em cerca de 10% dos pacientes, não são encontrados AcAChR no soro. Nesses casos, o anticorpo mais comum é dirigido contra uma proteína intrínseca da membrana da placa terminal, que é uma tirosina cinase músculo específica (anti-MuSK).

Papel dos autoanticorpos

MG é uma condição clínica que preenche os critérios maiores para uma doença mediada por autoanticorpos contra o AChR³.

- O anticorpo está presente em 80 a 90% dos pacientes afetados.
- O anticorpo reage contra um antígeno específico, o AChR.
- A condição clínica pode ser transmitida passivamente por anticorpos para um modelo animal, produzindo uma condição clínica similar.
- A injeção repetida de antígenos humanos em outras espécies produz um modelo de doença.

 Melhora clínica é associada à redução dos níveis de anticorpos.

Há também várias observações de que o anticorpo seja diretamente responsável pelos sintomas clínicos. Como exemplo, uma diminuição no número de AChR tem sido demonstrada como consequência da ligação anticorpo-AChR (AChR-Ac)⁷. Não se sabe se tal diminuição no número de receptores ativos é devido à ligação antígeno-anticorpo ou devido à destruição de receptores mediada por complemento que ocorre na MG⁸.

Por outro lado, a correlação entre a ligação anticorpo-AChR e MG não é absoluta, e os níveis plasmáticos de AChR-Ac não se correlacionam com a gravidade da doença. Além disso, 10 a 20% dos pacientes com MG generalizada não apresentam níveis detectáveis de autoanticorpos contra o AChR⁹.

Como citado, o AChR é uma proteína transmembrana que possui cinco subunidades diferentes (duas alfa e uma subunidade beta, uma delta e uma gama), formando um canal iônico. A que subunidade está direcionada o anticorpo contra o AChR? Em primeiro lugar, há pouca similaridade entre os pacientes no que diz respeito aos subtipos de anticorpos contra o AChR. Pacientes individuais apresentam anticorpos imunologicamente diferentes contra o AChR. Associado a isso, anticorpos contra o mesmo receptor em9,10. Mesmo havendo anticorpos específicos para cada uma das subunidades do AChR, até 60% dos anticorpos estão direcionados contra um segmento extracelular da subunidade alfa, denominada região imunogênica principal. Entretanto, não apenas a cadeia alfa possui um sítio imunogênico, mas tem sido demonstrado que anticorpos contra o AChR são heterogêneos na resposta a diferentes epítopos antigênicos¹¹. Em suma, os linfócitos B responsáveis pela produção de anticorpos são heterogêneos, implicando em uma resposta clínica à terapia muito provavelmente heterogênea. A produção de anticorpos contra o AChR na MG é dependente também de células T, de forma que ambas as vias do sistema imune estejam implicadas na fisiopatologia.

MG soronegativa (MGSN) refere-se aos pacientes com MG clinicamente definida que têm avaliação padrão para anticorpo contra AChR e MuSK negativas, o que ocorre em torno de 10% dos pacientes afetados^{12,13}. Em uma revisão, a pesquisa de anticorpos AChR ligantes, bloqueadores ou moduladores, não alterou a prevalência de indivíduos soronegativos¹². Métodos rotineiramente utilizados para detecção do AcAChR podem falhar em detectar alguns pacientes soropositivos devido à sensibilidade abaixo do ideal. Entretanto, quando testados pelo método CBA (cell-based assay), até metade dos pacientes anteriormente tidos como soronegativos apresentam anticorpos AChR "aglomerados" (clustered AcAChR), também conhecidos como de baixa afinidade14-16. Estes pacientes parecem ter uma forma de doença mais branda e de início mais jovem (pré-púbere)16. Todavia, esse exame ainda não está amplamente disponível, e o papel desses autoanticorpos na patogênese da MG ainda necessita de maior embasamento. Ainda que não se detectem anticorpos em pacientes com MGSN, há evidência de que estes têm uma doença mediada por anticorpos, a partir das seguintes observações¹⁷:

- MGSN responde à plasmaférese e terapia imunossupressora¹⁸.
- Em modelos experimentais, animais desenvolvem a doença quando expostos ao plasma de pacientes com MGSN^{19,20}.
- Neonatos de mãe com MGSN podem desenvolver uma miastenia neonatal transitória¹⁸.

A identificação do fator responsável pela MGSN parece ser bem heterogênea. Alguns anticorpos contra antígenos específicos da JNM estão sendo pesquisados. O que há de mais concreto nos últimos anos é que o receptor de anti-MuSK esteja envolvido. Entretanto, anticorpos contra a proteína 4 relacionada à lipoproteína (LRP4), o receptor da agrina, pertencente ao complexo MuSK, tem sido encontrado em até 50% dos pacientes com MGSN, isto é, naqueles que não possuem anti-MuSK ou anti-AChR²¹⁻²³. Esses novos anticorpos são primariamente da subclasse IgG1, ou seja, capazes de ativar a cascata do complemento. Eles impedem a ligação da agrina com a LRP4 e consequentemente interfere/atrapalha a aglomeração dos AChR *in vitro*. São necessárias pesquisas adicionais para que se confirmem esses achados.

Em pacientes com MG, tanto soronegativos quanto soropositivos, alguns estudos têm identificado anticorpos contra várias proteínas musculares intracelulares, incluindo contra o receptor de rianodina, titina, miosina, alfa-actina, actina, rapsina e gravina. Entretanto, ainda não se sabe como essas proteínas podem produzir efeitos contra células musculares intactas²⁴⁻²⁶.

Anticorpos contra o receptor de tirosina cinase músculoespecífico

Alguns pacientes tidos como MGSN para anticorpo contra o AChR (AChR-Ac) podem apresentar resposta imune direcionada contra antígenos-alvo na superficie da membrana muscular, como o receptor da MuSK^{27,28}. Em contraste ao AChR-Ac, no qual ocorre predominantemente ligação com subclasses de IgG (IgG1 e IgG3) e com consequente fixação de complemento, o subtipo de anticorpos direcionados contra o MuSK é do tipo IgG4, o subtipo de IgG que não ativa complemento²⁷⁻³⁰.

Durante a formação da JNM, a proteína MuSK interage na formação e na agregação de AChR, que é induzida por uma proteoglicana derivada do neurônio, denominada agrina³¹. MuSK também é expressa na JNM madura e é provavelmente importante para a sua manutenção. Autoanticorpos direcionados contra o domínio extracelular da MuSK inibem fortemente a sua função em culturas de células musculares. Portanto, esses autoanticorpos inibem a formação de agregados de AChR, e é biologicamente plausível que sejam o mecanismo responsável por alguns casos tidos como MGSN no passado³¹.

Autoanticorpos contra MuSK têm sido encontrados em 50 a 70% dos indivíduos caucasianos com MGSN²⁷, entretanto a real prevalência em outros grupos étnicos ainda está sendo estudada (relato do Japão mostrou taxa semelhante³², porém um estudo realizado em Taiwan encontrou MuSK em apenas 4% dos pacientes com MGSN³³). Os estudos iniciais não identificaram anticorpos contra MuSK em pacientes com MG soropositiva. No entanto, estudos recentes têm demonstrado anticorpos para MuSK em até 10,5% dos pacientes com MG soropositiva, quando utilizadas técnicas mais específicas³². Por último, em um estudo de dez pacientes com MG associada a anticorpos contra MuSK, não se identificou diminuição do número de receptores na placa terminal, deposição de complemento ou alterações morfológicas em nível muscular³⁴. Além disso, em modelos animais, MuSK foi associado com distúrbio da JNM clínico e neurofisiologicamente classificado como pós-sináptico³⁵.

Visto que os níveis dos anticorpos contra o AChR não se correlacionam claramente com o prognóstico, tem sido pesquisados outros fatores possivelmente relacionados com a gravidade³⁶. Tem sido descritos mediadores citotóxicos no soro, com papel no prognóstico, mas precisam ser validados em outros estudos.

Papel das células T

Os linfócitos T também são importantes na MG. Eles não são encontrados em estudos anatomopatológicos, sugerindo que não têm um papel como células efetoras. Entretanto, podem se ligar ao AChR, tendo como função principal o estímulo para a produção de anticorpos pelas células B37. Da mesma forma que a ligação antígeno-anticorpo entre AchR-Ac, a ligação com células T é um processo heterogêneo, que pode ser mediado por imunoterapia. Anticorpos contra um receptor de células T podem ter um papel na imunorregulação da MG. Isso foi ilustrado por um estudo de 40 pacientes, que comparou os níveis circulantes de anticorpo específico contra os receptores de células T entre pessoas saudáveis e portadores de MG. Os resultados mostraram que havia aumento no número de títulos nos pacientes miastênicos versus controles, e havia correlação inversa entre a gravidade da MG e os títulos dos anticorpos. De forma que, entre pacientes com MG leve, os anticorpos estavam presentes em 92%, enquanto nos pacientes com doença moderada a grave, os anticorpos estavam em 11%. Esses achados sugerem a possibilidade de que medidas que poderiam aumentar os receptores de células T potencialmente patogênicos podem ter um papel importante na terapia da MG.

O timo e a origem da autoimunidade na miastenia

As anormalidades imunológicas envolvem a disfunção do timo. A maioria dos pacientes com MG soropositiva tem anormalidades tímicas, sendo descritas como hiperplasia tímica em 60 a 70% e timoma em 10 a 12%². Como resultado, o timo têm sido avaliado como possível fonte de antígeno para essa doença autoimune. O timo contém um pequeno número de células de origem muscular (mioides). Tais células são identificadas pelas estrias musculares e AChR na superfície. A apresentação de antígenos por células tímicas via moléculas do complexo maior de histocompatibilidade classe II (MHC classe II) pode ser anormal em pacientes com miastenia. Em particular, ocorre a hiperexpressão de catepsina V, uma das enzimas responsáveis pela clivagem da porção apresentadora de antígeno do MHC classe II, que tem sido notada em pacientes com MG e timoma. O aumento da produção desta enzima está presente em tecidos tímicos francamente neoplásicos, bem como em áreas de inflamação dentro da glândula tímica. Expressões do RNAm e da proteína catepsina V não são aumentadas em tecido tímico de pacientes com timoma que não tenham miastenia. Além do importante papel das catepsinas como células apresentadoras de antígenos, ainda não está claro a relação entre a hiper-expressão da proteína e a produção de autoanticorpos³⁸.

Tem sido postulado, ainda, que a AChR nas células musculares dentro do tecido tímico pode ter um papel na patogênese da MG. É possível que tais células musculares sejam alteradas por tecidos virais envolvendo o timo. A proximidade de células apresentadoras de antígeno e células T helper facilitaria a produção da resposta imunológica³⁹. Outra teoria plausível é que ocorra mimetismo molecular entre os vírus da herpes e algumas bactérias que mostram reação cruzada contra o AChR⁴⁰.

Não é claro porque alguns subtipos de pacientes com timoma desenvolvem MG enquanto outros não. Um fator a ser considerado é: os subtipos de timoma podem ter um papel importante, com o desenvolvimento de MG estando mais associado ao subtipo de timomas mistos, mas não com os timomas do tipo cortical⁴¹. Além disso, alguns indivíduos com timoma têm autoanticorpos dirigidos contra titina ou rianodina, bem como outras proteínas musculares intracelulares⁴²⁻⁴⁴.

Entre pacientes com MG, anticorpos antititina é preditiva de um tumor epitelial tímico (sensibilidade de 69 a 80% e especificidade de 90%)42-44. A MG associada ao timoma produz um anticorpo contra o citoesqueleto da fibra muscular, titina. Muitos pacientes com anticorpos contra as estrias da fibrila muscular desenvolvem o anticorpo contra o receptor de rianodina, que aparece mais frequentemente nos idosos com forma mais grave da doença. Em 15% dos casos de MG, identifica-se anticorpos contra uma pequena proteína associada ao AChR, a rapsina, que tem função no ajuntamento e na densificação dos AChR na placa. No curso de um ataque autoimune contra um antígeno ou autoantígenos, a resposta imune começa a ser direcionada contra epítopos vizinhos, fenômeno conhecido como espraiamento de epítopos, o que resulta em ampliação do ataque imunológico e aumento do dano do alvo antigênico. Pacientes com miastenia de início tardio sem timoma podem também ser soropositivos para anticorpos contra titina ou rianodina e, nestes pacientes, estes anticorpos pode estar associada a pior prognóstico^{44,45}.

Em suma, as evidências indicam que o timo tem um papel na indução e na perpetuação do processo de dano imunológico na MG. Além disso, o timo é um órgão ligado ontogeneticamente às células T, tendo papel importante nos mecanismos de tolerância de antígenos próprios que provavelmente estejam desregulados nos pacientes miastênicos.

O papel da genética

Fatores genéticos também estão envolvidos na patogênese da MG. Certos subtipos de HLA têm sido associados com a MG, incluindo os subtipos HLA-B8, HLA--DRw3, DQw2⁴⁶. Por sua vez, as formas de MG MuSK positivas estão associadas com haplotipos DR14 e DQ5⁴⁷. Além disso, pacientes com MG frequentemente têm outras doenças imunomediadas, como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, doença de Graves e tireoidite, bem como uma história familiar de doença autoimune.

Muitas doenças autoimunes apresentam evolução clínica de curso remitente e remissivo, com períodos de relativa quiescência, que podem estar relacionados aos mecanismos de normalidade do sistema imunológico. Na presença de um antígeno ou autoantígeno, a resposta inicial é proveniente da ativação do sistema inato, recrutamento dos componentes adaptativos do sistema imune, como linfócitos T e B. O agente efetor, os linfócitos T citotóxicos e os anticorpos promovem uma eficiente destruição da maioria dos organismos invasores. Uma vez eliminados, a redução da resposta imune é rápida, minimizando o dano tissular. Eventualmente, apenas as células de memória permanecem para uma resposta contra uma invasão futura. Nas doenças autoimunes, o dano tecidual pode passar por períodos de redução da lesão.

Etiopatogênese da síndrome de Eaton Lambert

A SEL é uma desordem autoimune e adquirida da transmissão neuromuscular, em que o defeito está na membrana terminal do neurônio motor pré-sináptico, devido à liberação inadequada de ACh. Em pacientes com SEL, a imunoglobulina G (IgG) é dirigida contra CCVD, com consequente perturbação de arquitetura da membrana pré-sináptica e redução do número desses canais. O resultado final é a inibição do influxo de cálcio no terminal pré-sináptico do neurônio motor quando potenciais de ação chegam com redução no quantum de vesículas de ACh liberadas e prejuízo na transmissão de neuromuscular.

Etiopatogênese do botulismo

O botulismo é causado por uma toxina produzida por Clostridium botulinum, organismos anaeróbicos Gram-positivos, encontrados comumente na terra e em produtos agrícolas. O C. botulinum é engolido, germina e se propaga na área gastrintestinal, produzindo toxina in vivo. O consumo de mel e xarope de milho foi associado ao botulismo infantil, mas na maior parte dos casos a fonte de infecção não é evidente. Oito toxinas imunologicamente distintas foram identificadas, com casos humanos causados por tipos A, B ou E. Tais toxinas unem-se irrevogavelmente a receptores em terminais pré-sinápticos do neurônio motor, a seguir a toxina é translocada através da membrana e bloqueia a liberação de ACh cálcio-dependente. A ação da toxina parece independente da entrada de cálcio. A liberação prejudicada de ACh resul-

ta na falha da transmissão neuromuscular. A lesão de terminais nervosos pode ser permanente, e a prolongada recuperação clínica parece ser dependente da formação de novas junções neuromusculares. Porém, o tempo de recuperação varia entre os tipos de toxina com a do tipo A, produzindo paralisia mais persistente que os tipos B e E.

Etiopatogênese das síndromes miastênicas congênitas

As síndromes miastênicas congênitas (SMC) são um grupo menos comum de distúrbios da transmissão neuromuscular, geneticamente determinadas e não autoimune. Podem ser causadas por defeitos da JNM pré-sinápticos, sinápticos ou pós-sinápticos. Com o aumento das técnicas de identificação e sequenciamento de DNA, mais de 100 mutações combinadas em várias subunidades do AChR têm sido descritas e outros subtipos serão descritos em futuro próximo.

Quadro clínico

A característica cardinal de MG é, frequentemente, a fraqueza da musculatura esquelética flutuante, além da fadigabilidade muscular. Nesses pacientes, a fadiga é manifestada pela piora da força ao longo da contração muscular persistente. Ainda que a sensação de fadiga verdadeira possa ocorrer e que muitos pacientes descrevam cansaço físico, a apresentação mais comum é a associação de fadiga com déficit de força em grupamentos musculares específicos. Clinicamente, alterações da JNM com frequência cursam com fraqueza muscular bulbar e musculatura proximal dos membros, além de ptose palpebral, oftalmoparesia e diplopia.

Por sua vez, a queixa de fadiga isolada sem fraqueza muscular não é consistente com o diagnóstico de MG. A maioria dos pacientes apresenta flutuação dos sintomas, tipicamente estando oligo- ou assintomáticos ao acordar, com piora durante o transcorrer do dia, principalmente nas fases iniciais da doença. Durante a evolução, muitos pacientes deixam de apresentar períodos assintomáticos, porém persistem com flutuação dos sintomas durante o dia. Quando presente, essa flutuação é uma característica importante no diagnóstico diferencial entre MG e outras causas de fraqueza muscular, como miopatia e doença do neurônio motor.

A voz pode ter um caráter anasalado espontaneamente ou desencadeado por atividades, como falar por períodos prolongados. Ao exame, pode-se solicitar ao paciente que conte de um até 60. Com o esforço progressivo, a fala apresenta diminuição no volume, seguida por qualidade anasalada, chegando muitas vezes ao sussurro ou ao murmúrio. Ocasionalmente, pacientes com MG podem segurar a mandíbula com a mão para ajudar a falar.

Mais de 50% dos miastênicos abrem o quadro com sintomas oculares de ptose e/ou diplopia⁴⁸⁻⁵⁰. Daqueles que inicialmente se apresentam com queixas oculares, aproximadamente metade evoluirá para a forma generalizada em dois anos49-52. Vários dos que se apresentam no início sem manifestações oculares, desenvolvem ptose ou diplopia em algum momento da doença. A ptose palpebral constitui um dos sinais cardinais da MG. Em geral, a ptose é observada pelo paciente como de início súbito em um olho, mas logo se torna bilateral ou alternante, predominando em um dos olhos, com flutuação durante o dia e nítida piora no final dele. Outras alterações da JNM frequentemente cursam com ptose palpebral, que pode apresentar características distintas. Por sua vez, na SEL, a ptose em geral é discreta, bilateral e não representa uma queixa significativa. No botulismo, a ptose pode ocorrer em até um terço dos casos. Ptose na MG com frequência é assimétrica, podendo variar de lado a lado, e inclusive ser unilateral, ainda que seja uma apresentação incomum. Pode ser exacerbada ao tentar manter o olhar sustentado para cima, ou ao elevar passivamente a pálpebra oposta (sinal da cortina). Pode ser dramaticamente responsiva ao teste do edrofônio. As pupilas estão sempre poupadas na MG, ajudando na diferenciação de outras doenças.

Os músculos extraoculares estão frequentemente envolvidos, produzindo diplopia binocular que desaparece quando o paciente fecha um olho. Pode ser horizontal ou vertical. No início, pode ser percebido como períodos de visão borrada. Ocasionalmente pode ocorrer um falsonistagmo ao realizar desvio sustentado do olhar horizontal.

Músculos faciais também são acometidos com frequência e fazem o paciente parecer sem expressão. Pode ocorrer ainda fraqueza nos músculos cervicais extensores e/ou flexores. O peso da cabeça pode chegar a superar a força da musculatura extensora, principalmente ao final do dia, resultando na dropped head syndrome. Pode ainda ocorrer dor cervical devido ao esforço excessivo em manter a cabeça erguida.

Exacerbação dos sintomas pode levar ao quadro conhecido como crise miastênica, que ocorre em até 40% dos indivíduos com MG nos dois primeiros anos de doença. Caracteriza-se por fraqueza de predomínio em musculatura bulbar com disfagia, disartria, seguida por dispneia com diminuição da capacidade vital, atelectasia e microaspirações, evoluindo em alguns casos para insuficiência respiratória necessitando de ventilação mecânica. A mortalidade da crise miastênica diminuiu de 40%, em 1960, para 5%, após a década de 1980, a partir da introdução dos cuidados de terapia intensiva e da terapia imunossupressora. Entre os fatores precipitantes da crise, os mais comumente identificados são as infecções (30 a 40% dos casos), a mudança nas medicações ou as cirurgias. Entre as infecções, predominam as traqueobronquites, infecções de vias aéreas superiores e pneumonia aspirativa. Além disso, a crise miastênica pode ser desencadeada por mudança do padrão de medicações, como retirada ou início abrupto de corticosteroides ou anticolinesterásicos, além do início de outras medicações que podem precipitar crise miastênica, como aminoglicosídeos, polimixinas, clindamicina, fenitoína, lítio e clorpromazina (Quadro 3). No entanto, em cerca de 30% dos pacientes não se identifica a causa da descompensação.

O quadro clínico da SEL pode ser distinguido da MG por algumas características específicas. Em geral, a SEL

Tipo de teste	Sensibilidade	Especificidade	Vantagens	Desvantagens
Teste do gelo	89%	100%	Baixo custo Simplicidade Fácil aplicação	Inútil na avaliação da fraqueza extraocular
Teste farmacológico	60-95% forma ocular 71-95% forma generalizada	Não disponível	Baixo custo	Pode ocorrer melhora em outros distúrbios da JNM (não diferencia entre SEL e MG) Falso-positivo em Guillain-Barré Efeitos colaterais potencialmente graves
ENMG convencional Estimulação repetitiva 2 Hz Decremento > 10%	MG botulismo		Positivo em distúrbios da JNM pré-sináptica	Não se diferencia entre distúrbios da JNM pré-sináptica (botulismo e MG)
Estímulo tetânico Incremento > 100%		Não disponível		Não diferencia entre botulismo, SEL e MG
ENMG fibra única		96%		Pouco acessível Necessita eletrofisiologista experiente
AChR	70-95% forma generalizada 50-75% forma ocular			
Anti-MuSK	15-40% MG soronegativa			
Biópsia muscular		Pouco utilizada na prática clínica	Útil na síndrome miastênica congênita	Pouco disponível Alto custo

começa gradualmente com a fatigabilidade e a fraqueza evoluindo em distribuição distal-proximal. Ao contrário da MG, pacientes podem notar piora da fraqueza ao acordar, com melhora no final do dia, melhora transitória da força com exercício, porém evoluindo com fadiga após esforço físico persistente. O envolvimento das musculaturas ocular, bulbar e respiratória é menos comum do que na MG, mas até 50% dos pacientes apresentam graus discretos de ptose, diplopia, disfagia e disartria. Pode ocorrer envolvimento do sistema nervoso autônomo, incluindo xerostomia, xeroftalmia, disfunção erétil, visão turva e hipotensão postural. Ao exame, observa-se um padrão de fraqueza de predomínio em musculatura distal com reflexos profundos diminuídos ou ausentes, que podem melhorar após exercício em aproximadamente 50% dos casos. Doença neoplásica, sobretudo carcinoma de pequenas células do pulmão, pode ser identificada em cerca de 50% dos pacientes, mais comum na população masculina, tabagista e com mais de 50 anos. Por sua vez, SEL raramente é descrita em crianças, quando pode estar associada a doenças linfoproliferativas.

Na população adulta, o quadro clínico clássico do botulismo quase sempre segue ingestão de alimento contaminado por toxina, com a apresentação caracterizada pelo desenvolvimento de sintomas de musculatura bulbar, além de turvação visual, diplopia, ptose, disartria e disfagia em 12 a 36 horas após a ingestão do alimento contaminado. Um padrão de fraqueza descendente se segue ao quadro, evoluindo, em alguns casos, para insuficiência respiratória. O quadro de botulismo, quando associado à ferida contaminada, aparece 4 a 14 dias após infecção com C. botulinum. Embora considerado raro, um número crescente de casos tem sido reconhecidos em usuários de droga, apresentando-se com insuficiência respiratória necessitando de ventilação mecânica prolongada, é um importante diagnóstico diferencial nessa população. O organismo pode ser isolado diretamente quando houver uma ferida óbvia. Nesses casos, é indicado debridamento da ferida associada à terapia antibiótica. Porém, a forma mais comumente descrita de botulismo é a infantil, representando cerca de 70% dos casos anuais nos Estados Unidos. Tipicamente ocorre em crianças entre 6 semanas e 9 meses de idade, iniciado por constipação grave, seguida pela fraqueza descendente, choro e sucção débil, expressões faciais reduzidas seguidas por fraqueza de membros, hipotonia e hiporreflexia, além de ptose, oftalmoparesia e reflexo pupilar lento. Pode ocorrer febre por envolvimento do sistema nervoso autônomo. Esses pacientes apresentam diagnóstico diferencial importante com infecção ou desmielinização do sistema nervoso central (na fase aguda), paralisia de carrapato, envenenamento por organofosforados, síndrome de Guillain-Barré ou Müller-Fisher, miopatias congênita e autoimune, além das SMC.

As SMC não são incomuns e podem representar um diagnóstico diferencial importante na população pediátrica (período neonatal ou primeira infância), fugindo ao escopo deste capítulo.

Diagnóstico

A história e as manifestações clínicas são o ponto alto do diagnóstico, cuja confirmação poderá ser feita por meio de testes à beira do leito, como os testes farmacológicos e do gelo, além dos estudos eletrofisiológico e laboratorial. De forma prática, o Quadro 3 mostra os principais aspectos de cada um dos testes discutidos.

Teste à beira do leito

Teste do gelo

O teste do gelo consiste na aplicação de um bloco do gelo na pálpebra acometida por período de 2 minutos, observando-se, em seguida, melhora da ptose por período de 15 minutos. Apresenta sensibilidade de 89% e especificidade de 100% para uso no diagnóstico à beira do leito, indicado particularmente se o teste do tensilon for contraindicado ou indisponível. Entretanto, esse teste mostra-se útil somente na avaliação da ptose miastênica e não na avaliação da fraqueza extraocular. Vale ressaltar que a ptose pode melhorar com o repouso, e este fenô-

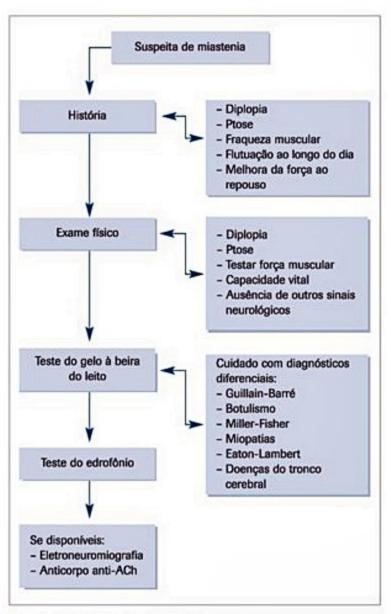


Figura 5. Diagnóstico de miastenia.

meno pode superestimar a melhora observada no teste do gelo. Do ponto de vista prático, a prova de gelo persiste como um teste simples, útil, rápido, barato e de fácil execução para o diagnóstico inicial de ptose palpebral, especialmente em pronto-socorro.

Testes farmacológicos

A observação clínica de resposta à administração de agentes farmacológicos que afetam a transmissão neuromuscular pelos inibidores da colinesterase muscular (edrofônio, neostigmina, piridostigmina), com melhora da força, serve como base para inúmeros testes diagnósticos. Inibindo a ação normal da enzima acetilcolinesterase na fenda sináptica, o edrofônio e outros inibidores do colinesterase impedem a destruição de moléculas do ACh, permitindo a difusão pela fenda sináptica, maior interação com os AChR e, consequentemente, maior potencial de ação da placa terminal.

Teste do edrofônio

O cloreto de edrofônio (Tensilon®) tem rápido início de ação (30 segundos) e curta duração do efeito (5 a 10 minutos), tornando-se um agente ideal para esta finalidade. O teste consiste em administrar o cloreto de edrofônio por via intravenosa, em doses de 2 mg, a cada 3 a 5 minutos até a dose total de 10 mg. O paciente deve ser observado quanto à melhora na força de um único músculo extraocular, por 90 segundos entre as doses e por 5 minutos depois que a dose total de 10 mg foi aplicada. A consideração mais importante no desempenho do teste do edrofônio é a melhora inequívoca na força de um músculo-sentinela, devendo ser aceita como um resultado positivo. E prudente que o teste seja feito por eletrofisiologista experiente, em local adequado. Efeitos colaterais podem incluir salivação, sudorese, náuseas, cólicas e fasciculações. A hipotensão e a bradicardia ocorrem mais raramente e resolvem-se com a posição supina. Deve-se manter sulfato de atropina para eventuais efeitos adversos e atropina (0,4 a 2 mg) deve estar disponível caso a bradicardia persista. O teste do cloreto de edrofônio (Tensilon®) é usado para o diagnóstico e tem sensibilidade em torno de 71 a 95%. Por outro lado, uma resposta positiva ao edrofônio foi relatada em uma variedade das condições clínicas que não a MG, entre elas outros distúrbios da JNM, como a SEL e o botulismo. O teste do edrofônio pode produzir melhora discreta da força na SEL, não diferenciando-a da MG. Pode ocorrer melhora, ainda, em outras doenças neuromusculares, como em pacientes com doença do neurônio motor, síndrome de Guillain-Barré, e outras.

Teste da neostigmina

Alguns pacientes que não respondem ao teste do edrofônio podem responder a outros inibidores da acetilcolinesterase. O início da ação após administração intravenosa é de 1 a 2 minutos, e após a administração intramuscular, é de aproximadamente 5 a 15 minutos. A duração mais longa de ação comparada com edrofônio é particularmente útil na avaliação de crianças.

Teste da piridostigmina

Finalmente, a administração de piridostigmina oral (mestinon) como um teste terapêutico pode demonstrar aumento da força muscular, que pode não ser aparente depois de uma única dose de piridostigmina ou neostigmina. O teste pode ainda ser auxiliado por piridostigmina intramuscular. A cautela é aconselhada em interpretar tais julgamentos, que frequentemente contam com relatos subjetivos do paciente. Ao contrário da maioria dos pacientes com MG, muitos dos com MG anti-MuSK-positivos não apresentam melhora e podem mesmo apresentar piora com edrofônio ou piridostigmina.

Estudo eletrofisiológico

A eletroneuromiografia (ENMG) é utilizada em pacientes com suspeita de desordem da JNM para confirmar um defeito na transmissão neuromuscular e excluir outras doenças da unidade motora que possam contribuir para o quadro clínico. Dois testes eletrofisiológicos são usados com esse propósito: estudo da estimulação elétrica repetitiva e eletromiografia de fibra única.

Avaliação eletrofisiológica na miastenia gravis

Estudo eletrofisiológico com estimulação repetitiva a 2 Hz/s pode revelar o padrão clássico de decremento maior que 10% a partir do quinto estímulo nos casos de MG, SEL, botulismo e em alguns casos de síndrome miastênica congênita. No intuito de maximizar a sensibilidade do exame, os músculos estudados devem estar aquecidos, e os inibidores de acetilcolinesterase devem ser suspensos por 12 horas antes do estudo.

A eletroneuromiografia de fibra única (ENMG-FU), para o diagnóstico de MG, apresenta altas sensibilidade e especificidade correspondendo, respectivamente, a 87 a 91% e especificidade de 96%. Os poucos casos de falso-positivo foram diagnosticados posteriormente como outros distúrbios neuromusculares, como SEL. Confusão diagnóstica pode ocorrer com esclerose lateral amiotrófica e blefaroespasmo, que podem ser distinguidos da MG por história e exame clínico.

Avaliação eletrofisiológica na síndrome de Eaton Lambert

A tríade clássica do estudo eletrofisiológico na SEL é: (1) amplitude baixa do potencial de ação do músculo (CMAP), com aumento dramático após exercício; (2) decremento maior que 10% com estimulação repetitiva, com frequência entre 2 e 5 Hz; e (3) resposta de incremento em índices altos de estimulação repetitiva acima de 20 Hz.

Amplitude do potencial de ação motor difusamente reduzido em estudos de condução nervosa pode levantar suspeita de SEL. Nesse caso, deve-se pesquisar o aumento na amplitude de CMAP em resposta ao exercício, que ocorre em geral de forma dramática, frequentemente com aumentos maiores que 100%, levando ao chamado efeito de potenciação pós-tetânica. O efeito fisiológico de qualquer exercício breve ou estímulo tetânico gera influ-

xo adequado de cálcio que pode, no caso da SEL, superar o déficit subjacente em liberação de vesículas de ACh. Esse efeito também ocorre em indivíduos normais, nos quais são observados incrementos de até 40%. As respostas de incremento em SEL devem ser ao menos 100%, e este grau de potenciação pode ser encontrado em até 87% de pacientes. Estudo de ENMG de fibra única também demonstra tais alterações em SEL.

Avaliação eletrofisiológica no botulismo

O diagnóstico de botulismo é confirmado por isolamento do organismo ou da toxina em amostras do paciente, porém o estudo eletrofisiológico é útil para confirmar um diagnóstico de desordem da JNM pré-sináptico, sugerindo diagnóstico presuntivo de botulismo, enquanto se aguardam os estudos bacteriológicos. Na ENMG de paciente com botulismo, observa-se avaliação nervo sensitivo normal; velocidades de condução motora preservada, com diminuição da amplitude em cerca de 90%, potenciais de fibrilação em aproximadamente 50%. No estudo específico da JNM, a prova de estímulo repetitiva com frequência baixa (2 a 5 Hz) confirmará um defeito pré-sináptico na transmissão neuromuscular, porém as respostas com padrão de decremento são variáveis e a avaliação com frequência entre 20 e 50 Hz demonstram incrementos em geral menos dramáticos que aqueles vistos em SEL, em até 92% dos casos.

Avaliação eletrofisiológica na síndrome miastênica congênita

Dados clínicos de estudo eletrofisiológico podem sugerir SMC. Para o diagnóstico, deve ser realizada ENMG específica, que frequentemente não mostra alterações, porém a estimulação repetitiva de baixa frequência (2 a 5 Hz) normalmente mostra um decremento em músculos fracos, devendo ser executada em repouso e após exercício, sugerindo síndrome de canal lento.

Testes laboratoriais

Os testes imunológicos utilizados são a determinação de anticorpos, principalmente contra o AChR, expresso em molar, valor normal menor que 0,5 M no soro. Ocorre em 80% dos pacientes miastênicos. Trata-se de teste de execução complexa e alto custo. Em geral, a identificação do anticorpo não modifica a evolução do caso ou a conduta terapêutica.

Anticorpo antirreceptor de acetilcolina

Os anticorpos que reagem contra as proteínas de AChR são considerados marcadores sorológicos para a MG adquirida. A pesquisa de anticorpo-AChR transformou-se em um teste diagnóstico extensamente utilizado na prática clínica, cuja sensibilidade varia de 70 a 95% para MG generalizada e 50 a 75% para MG puramente ocular. No entanto, tais testes são caros e de difícil realização. Idealmente, o teste sorológico para pesquisa do anticorpo anti-AChR deve ser realizado antes de se iniciar o tratamen-

to imunossupressor para a MG, já que essas medicações podem ocasionar aparente soronegatividade ou falso-negativo⁵³.

Existem três tipos de AcAChR: ligantes, bloqueadores e moduladores. A maioria dos autores utiliza o termo como sinônimo dos anticorpos ligantes. Os estudos que relatam a sensibilidade diagnóstica desses testes para MG, na verdade se referem aos anticorpos ligantes. Eles apresentam maior sensibilidade e são suficientes na maioria das circunstâncias. Os bloqueadores e moduladores adicionam pouco ao diagnóstico⁵⁴. Entretanto, a demonstração dos anticorpos bloqueadores pode ser útil em casos suspeitos de possível falso-positivo para os ligantes.

Os títulos séricos do anticorpo contra AChR variam extensamente entre pacientes com graus similares de fraqueza, e a medida não prediz a gravidade da doença em pacientes individuais. Como regra geral, uma concentração elevada de anticorpo contra AChR em um paciente com características clínicas compatíveis confirma essencialmente o diagnóstico de MG adquirida autoimune. Entretanto, concentrações normais não excluem o diagnóstico. Embora dados quanto à especificidade sejam escassos e a ocorrência de falso-positivos seja rara, o anticorpo contra AChR pode, ocasionalmente, ser encontrado na hepatite autoimune, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide (em uso de D-penicilamina), polineuropatias inflamatórias, esclerose lateral amiotrófica, pacientes com timoma sem MG e, finalmente, em parentes de pacientes com a MG. Quase todos os pacientes (98 a 100%) com MG e timoma são soropositivos para este anticorpo55,56. O valor preditivo negativo de timoma na ausência de AcAChR chega a 99,7%56.

Outros anticorpos contra proteínas da JNM ou ainda do músculo têm sido relatados em pacientes com MG. Na forma generalizada, anticorpos contra o receptor da MuSK foram relatados em cerca de 50% dos pacientes com AcAChR negativo (mas não na MG forma ocular). Os anticorpos anti-MuSK podem alterar a manutenção normal de densidade elevada de AChR na JNM, mas a confirmação e o mecanismo do efeito patogênico ainda não foram demonstrados. Esses pacientes podem ter características peculiares como a forma oculobulbar de apresentação, menor resposta aos inibidores de colinesterase e azatioprina, boa resposta à plasmaférese, menor associação à patologia tímica, e incerteza sobre o papel da timectomia. Os anticorpos contra músculo estriado, em geral, revelam a existência de MG timomatosa, mesmo que esta não seja evidenciada no estudo por imagem.

O anticorpo antititina também mostra associação de MG timomatosa. Aproximadamente 95% de pacientes com MG com timoma e cerca de 50% dos com MG de início tardio sem timoma apresentam anticorpos contra a proteína de músculo intracelular estriada titina. O antirrianodina, em geral, ocorre nos idosos com MG. O anticorpo antirrapsina também tem sido identificado. Certamente, outros serão identificados.

O termo MGSN, também chamada MG anticorponegativa, se refere aos 6 a 12% dos pacientes miastênicos que possuem pesquisa negativa para anticorpo contra AChR e MuSK. Esta expressão era utilizada previamente somente para os casos negativos para o AcAChR, independentemente do perfil do anti-MuSK.

Pacientes com MGSN têm maior probabilidade de apresentar a forma puramente ocular, quando comparados aos soropositivos. Também há a tendência de melhor prognóstico após o tratamento nos casos soronegativos⁵⁷.

Os anticorpos testados para SEL são do tipo canais de cálcio voltagem-dependente e podem ser realizados em centros específicos, com a positividade variável entre 33 e 92%, tal resultado é mais comumente encontrado em pacientes com câncer do que naqueles sem neoplasia.

Teste anatomopatológico

Historicamente, a biópsia de músculo foi usada para confirmar o diagnóstico de MG em pacientes soronegativos para AcAChR e estudo eletrodiagnóstico inconclusivo. Atualmente, não existe papel para biópsia de músculo em pacientes com MG.

Diante do exposto, o diagnóstico de distúrbios da JNM é feito a partir do quadro clínico típico de alteração de motricidade ocular extrínseca, fraqueza em musculatura bulbar ou musculatura proximal de membros superiores associada à fatigabilidade. A confirmação diagnóstica pode ser feita com testes simples, como o do gelo, farmacológicos (p. ex., o teste do tensilon), estudo eletrofisiológico como a ENMG convencional ou a ENMG de fibra única e pesquisa de anticorpos.

Feito o diagnóstico de MG, o estudo com imagem e a tomografia computadorizada de mediastino poderão revelar imagens como displasia ou hiperplasia do timo, timo normal, atrófico ou tumores benignos e malignos. A imagem por ressonância magnética também poderá ser realizada com o mesmo objetivo.

Classificação

Diante do diagnóstico de MG, atualmente há diversas formas de se classificar a doença. Quanto à apresentação clínica, pode ser dividida em: forma ocular (acometimento restrito à musculatura extraocular e palpebral) e forma generalizada (fraqueza incluindo outros músculos).

Quanto ao perfil de autoanticorpos pode ser dividida em soropositiva (anti-AChR ou anti-MuSK) ou soronegativa. Aproximadamente metade dos casos de MG forma ocular é soropositiva, enquanto naqueles com a forma generalizada essa positividade sobe para em torno de 90%. Outra consideração importante é de que em torno de 10 a 15% dos pacientes com MG têm um timoma subjacente.

Quanto à gravidade da doença, existe a classificação da Força Tarefa da Academia Norte-Americana da miastenia gravis (MGFA) e a de Osserman. De acordo com os primeiros critérios, a avaliação da atividade da doença deve ser feita quantitativamente, atribuindo-se gradação para os sintomas conforme a graduação da força nos segmentos ocular, bulbar ou generalizada.

Sintomas exclusivamente na musculatura ocular, ainda que raros, pode ocorrer e são reconhecidos pela MGFA como MG – forma I. As formas II a IV são definidas de acordo com a intensidade dos sintomas miastênicos, e são subclassificadas como "A" ou "B" pela ausência ou presença de sintomas respiratórios e orofaríngeos, conhecidos como sintomas bulbares da MG. Por sua vez, a forma V é definida pela crise miastênica com necessidade de intubação.

A classificação de Osserman é dividida em grupo 1 (ocular: 15 a 20%) com sintomas somente oculares; grupo 2A (generalizada leve: 30%) com sintomas generalizados leves; grupo 2B (generalizada moderada/grave: 20%) com sintomas mais exuberantes e marcado envolvimento bulbar; grupo 3 (aguda/fulminante: 11%) com sintomas generalizados graves rapidamente progressivo e acometimento respiratório frequente; e grupo 4 (grave tardia: 9%) com sintomas leves nos primeiros dois anos e em seguida progressão para forma grave.

Classe	Características
1	Qualquer fraqueza da musculatura ocular Pode ocorrer fraqueza do fechamento ocular, todos os outros músculos são normais
11	Discreta fraqueza afetando outros músculos, além da musculatura ocular Pode ocorrer fraqueza da musculatura ocular de qualquer intensidade
lla	Predomínio em musculatura axial, apendicular ou ambas Pode ocorrer envolvimento da musculatura orofaríngea em menor intensidade
llb	Predomínio em musculatura orofaríngea, respiratória ou ambas Pode ocorrer envolvimento da musculatura axial ou apendicular em menor ou semelhante intensidade
III	Moderada fraqueza afetando outros músculos, além da musculatura ocular Pode ocorrer fraqueza da musculatura ocular de qualquer intensidade
Illa	Predomínio em musculatura axial, apendicular ou ambas Pode ocorrer envolvimento da musculatura orofaringea em menor intensidade
IIIb	Predomínio em musculatura orofaríngea, respiratória ou ambas Pode ocorrer envolvimento da musculatura axial ou apendicular em menor ou semelhante intensidade
IV	Grave fraqueza afetando outros músculos, além da musculatura ocular Pode ocorrer fraqueza da musculatura ocular de qualque intensidade
IVa	Predomínio em musculatura axial, apendicular ou ambas Pode ocorrer envolvimento da musculatura orofaríngea em menor intensidade

Classe	Características
Ⅳb	Predomínio em musculatura orofaríngea, respiratória ou ambas Pode ocorrer envolvimento da musculatura axial ou apendicular em menor ou semelhante intensidade
v	Definida por intubação (com ou sem ventilação mecânica, exceto a usada em cirurgia de rotina) Uso de um tubo de alimentação sem intubação classifica o paciente em IVb

Tratamento da miastenia gravis

A primeira descrição de melhora sintomática foi observada com bloqueadores da acetilcolinesterase por Mary Walker, em 1945. Desde então, baseia-se tanto em tratamento sintomático quanto etiológico (Tabela 1).

Considerável progresso foi alcançado, fundamentalmente pelo desenvolvimento dos cuidados intensivos, emprego de drogas anticolinesterásicas, corticosteroides, plasmaférese e imunoglobulina intravenosa, consequentemente reduzindo a morbimortalidade relacionada à MG. A doença é imunomediada e evolui com exacerbações e remissões. O objetivo maior da terapêutica é induzir e manter a remissão clínica que envolve a combinação da terapêutica sintomática e imunossupressora. A seleção de combinação de agentes particulares a cada paciente é naturalmente guiada pelo custo/benefício do tratamento e pela gravidade do caso.

Existem quadro modalidades básicas de tratamento: sintomático (anticolinesterásico), imunomodulatório rápido (imunoglobulina/plasmaférese), imunomodulatório crônico (corticosteroide/imunossupressor) e cirúrgico (timectomia). Para alguns pacientes, a terapia sintomática com anticolinesterásico (p. ex., mestinon) pode ser a única necessária ao longo da doença. Entretanto, a maioria dos doentes miastênicos acaba necessitando de alguma forma de imunoterapia. Mesmo quando a terapia imunomodulatória for utilizada, é comum que se mantenha o uso da piridostigmina com o intuito de reduzir sintomas e consequentemente dosagem dos imunossupressores e efeitos adversos. Em geral, o planejamento terapêutico dos casos mais graves envolve um ataque de terapia imunossupressora, porém meticulosamente planejado, seguido por lenta retirada e ajuste de dosagens dos medicamentos após a remissão clínica.

A plasmaférese e a IVIG são imunoterapias de ação rápida, mas que possuem curta duração (3 a 4 semanas). São habitualmente reservadas para situações específicas, como na crise miastênica, no pré-operatório de timectomia, como uma «terapia-ponte» enquanto se aguarda o início de ação de imunossupressores, ou como uma terapia adjuvante a outra medicações em pacientes com MG refratária.

Pacientes com doença grave ou rapidamente progressiva devem ser tratados como aqueles em crise miastênica, utilizando terapias de ação rápida como IVIG ou plasmaférese, seguido de opções terapêuticas de maior duração como glicocorticoides, azatioprina, micofenolato ou ciclosporina.

Terapia sintomática

A terapia sintomática objetiva a melhora da condução na JNM pelo uso de anticolinesterásicos. Esses agentes inibem a hidrólise da acetilcolina pela acetilcolineste-

	Dose inicial	Dose manutenção	Tempo para início de ação	Tempo para efeito máx.	Classe de evidência
Piridostigmina	30 mg 3x/d	Média: 60 mg 4x/d Máxima: 720 mg/d	10-30 min	2 h	Ш
Corticosteroide	10-20 mg/d	Variável Máximo 1-2 mg/kg	Até 2-3 sem	1-2 meses	11
Azatioprina	50 mg/d	2-3 mg/kg/d	6-12 meses	1-2 anos	1
Metotrexato	5 mg/sem	7,5-15 mg/sem	6-12 meses	1-2 anos	II
Micofenolato	500 mg 2x/d	1.000 mg 2x/d	6-12 meses	1-2 anos	1
Ciclosporina	5 mg/kg/d	Manter nível sérico de 100-200	3-6 meses	6-12 meses	1
Ciclofosfamida	500 mg/m2 EV	500-1.000 mg/m2 mensal	1-4 sem	-	1
Rituximab	1.000 mg EV (repetir em 15 d)	1.000 mg a cada 6 meses	22	Efeito dura aprox. 6 meses	IV
lmunoglobulina	2 g/kg	160	1-14 dias	1-3 sema	1
Plasmaférese	3-5 L de plasma em cada troca	5 trocas em 10 a 14 d	1-7 dias	1-3 sema	1
Timectomia			1-5 anos	3-10 anos	11

Classe de evidência I - disponíveis estudos controlados randomizados; classe II - estudos controlados sem randomização ou estudos randomizados com pequeno número de pacientes; classe III - estudos não controlados; classe IV - séries de casos.

rase, aumentando, assim, o tempo de exposição dos receptores ao mediador químico e consequentemente a quantidade de AChR ativados. Se o tempo de exposição for excessivo, ocorrerá despolarização mantida dos receptores nicotínicos, com bloqueio colinérgico da JNM.

Os inibidores da colinesterase são de elevada importância no tratamento sintomático da doença, especialmente o brometo de piridostigmina (Mestinon® 60 mg) e o hidrocloridrato de ambenônio (Mytelase® 10 mg). A medicação de escolha é brometo de piridostigmina, utilizado com doses de 60 mg, de 3 a 6 vezes ao dia, enquanto estiver acordado (duração do efeito de aproximadamente 4 horas). Iniciar com baixas doses de piridostigmina, em geral 30 mg/dose, ministrados antes das principais refeições. Essa dose poderá ser titulada conforme o efeito, podendo chegar até 960 mg/dia em casos excepcionais (doses mais altas raramente são benéficas e costumam ser limitadas pelos efeitos colaterais colinérgicos). Em geral, a dosagem média diária está em torno de 240 mg de piridostigmina, devendo ser individualizada para cada tipo de paciente. O ambenônio, não disposto no comércio brasileiro, poderá ser iniciado com doses de 5 mg nos intervalos da piridostigmina. A dose ideal de ambos deverá ser tateada lenta e progressivamente. O brometo de piridostigmina de liberação prolongada (Mestinon Timespan®) com 180 mg por comprimido, poderá ser indicado como dose noturna para aqueles pacientes com queixa de fraqueza importante ao acordar. Os cuidados para o excesso de dose, com efeitos muscarínicos como diarreia, cólicas intestinais, sialorreia e bradicardia, ou nicotínicos como căibras e fasciculações, requerem redução imediata ou suspensão da medicação. Dor precordial, raramente infarto do miocárdio, e espasmo esofagiano também são relatados. Orientar que a administração da medicação junto às refeições pode reduzir os efeitos adversos gastrintestinais.

A resposta aos inibidores da acetilcolinesterase pode ser variável, já que alguns pacientes respondem muito bem, enquanto outros evoluem com pouca ou nenhuma melhora. É comum ocorrer melhora mista, isto é, pode ocorrer resolução da fraqueza cervical e da ptose, porém com persistência da diplopia. Geralmente, sintomas bulbares e de extremidades respondem melhor aos anticolinesterásicos do que as manifestações oculares. A diplopia é particularmente resistente a essas medicações em vários pacientes⁵⁸.

Quando um paciente apresenta fraqueza persistente apesar do uso de piridostigmina em doses terapêuticas, ou os efeitos colaterais impedem a dose efetiva, então geralmente utiliza-se a imunoterapia.

Terapia imunossupressora

O tratamento de base etiopatogênica visa à redução do fenômeno imunológico da MG. A imunossupressão não específica, com corticosteroides, antimetabólitos, plasmaférese e timectomia, é o método usado na atualidade. Particularmente na crise miastênica, plasmaférese e imu-

noglobulina mostram eficácia similar, em torno de 70%, e estas devem ser usadas o mais precocemente possível. Com terapêutica adequada, a maioria dos miastênicos pode ser recuperada para uma vida produtiva.

No entanto, a terapêutica imunossupressora utilizada em larga escala aumentou a suscetibilidade à infecção e às neoplasias. Tratamento prolongado é frequentemente requerido e recrudescências clínicas quase sempre ocorrem quando da suspensão da terapia imunossupressora.

O tratamento etiopatogênico pode tanto modificar a produção de AcAChR quanto reduzir o dano da JNM induzida pela ligação desses anticorpos. Em geral, há duas formas de tratamento, aqueles rápidos e de curta duração e os de longo prazo. A estratégia de tratamento é, inicialmente, induzir à remissão e depois mantê-la, com o menor custo/beneficio.

O princípio geral da terapêutica imunológica deve considerar a história natural de exacerbação e remissão, como outras doenças autoimunes; começar com baixas doses de corticosteroides, ambulatorialmente, aumentar de modo lento e progressivo, até obter a remissão clínica. Manter doses elevadas por 1 a 2 meses e, em seguida, começar a redução lentamente até obter uma dose mínima ideal para o controle da atividade. Nos doentes com necessidade de manutenção de doses moderadas/elevadas de corticosteroide, pode ser indicada a associação com agentes imunossupressores (poupadores), fato relativamente comum, com objetivo de redução da dosagem dos corticosteroides. O esquema utilizado é variável, pode ser 1 a 2 mg/kg/dia de prednisona, ministrado pela manhã, ou 120 mg em dias alternados; doses fracionadas durante o dia podem ser feitas, porém não são recomendadas.

Excepcionalmente, se optado por iniciar com dose plena de prednisona, recomenda-se rigorosa observação clínica, primordialmente com o doente internado, já que pode ocorrer piora com qualquer corticosteroide nos primeiros dias (principalmente com início abrupto). Caso existam dificuldades respiratórias ou quadro bulbar, indica-se internação em unidade de terapia intensiva (UTI), por causa do risco de desenvolvimento de crise miastênica.

Doses elevadas de corticosteroide podem induzir à apoptose celular. A ação principal se faz no nível nuclear, estimulando a produção de lipomodulina com ação anti-inflamatória, reduzindo a expressão de citocinas inflamatórias, moléculas de adesão e o tráfego de células inflamatórias, com fuga de linfócitos para os tecidos por curta duração. Os corticosteroides, quando aplicados apropriadamente, induzem à remissão em cerca de 50% dos pacientes, talvez em até 80%. Entretanto, a eficácia ainda não foi avaliada em estudos duplos-cegos, placebo- -controlados. O efeito benéfico se inicia a partir de 2 a 3 semanas. Os efeitos colaterais são limitantes para o uso crônico, quase certamente substituindo uma doença por outra. Podem ser citadas: síndrome de Cushing iatrogênica, fraturas ósseas, necrose avascular óssea, catarata, miopatias, diabete, úlcera e perfurações gastrintestinais. Infecções oportunistas são os efeitos adversos mais sérios. Se optado por utilizar poupador de corticosteroide, então a prednisona deve ser desmamada lentamente (para a mínima dose possível) somente após um tempo mínimo para que ocorra resposta clínica ao imunossupressor (geralmente 12 meses para azatioprina, p. ex.). Depois que o glicocorticoide foi retirado, então se tenta desmamar a piridostigmina, se possível.

Terapêutica de curto prazo

Tratamento imunológico que tem rápido efeito e curta duração. Deverá ser utilizado em casos selecionados, como crise miastênica, pré-operatório de timectomia, como ponte à imunoterapia de ação lenta (imunossupressores) e como tratamento de manutenção periódica em pacientes que não respondem bem aos imunossupressores.

A justificativa da plasmaférese é a de que a remoção dos AcAChR reduzirá o ataque imune à JNM. Estudos não controlados têm mostrado eficácia, com início da melhora na primeira semana, ou seja, em média a partir da terceira sessão. Em geral, o efeito dura aproximadamente um mês. O tratamento típico consiste de cinco sessões de troca (3 a 5 L de plasma em cada) ao longo de 7 a 14 dias. A reposição é feita com albumina, quando utilizado no tratamento da MG. Apesar de realizada diariamente em algumas circunstâncias, as trocas feitas a cada dois dias são provavelmente mais eficazes em reduzir os níveis séricos de anticorpos patogênicos, devido ao tempo que leva para as imunoglobulinas do extravascular se reequilibrarem após cada sessão de plasmaférese. As complicações relatadas são principalmente relacionadas ao cateter venoso central (infecção, trombose ou pneumotórax), além de hipotensão, sangramento e toxicidade ao citrato utilizado59.

A imunoglobulina intravenosa (IVIG) tem efeito similar ao da plasmaférese. O processo envolve a infusão de IVIG na dosagem de 400 mg/kg/dia, por 5 dias consecutivos. Estudos multicêntricos, randomizados, comparando plasmaférese e IVIG, demonstraram igual eficácia, mas significativo menor custo e menos efeitos colaterais graves com a IVIG. Efeitos colaterais possíveis incluem meningite asséptica, anafilaxia e ainda eventos trombóticos (raros)^{60,61}. A associação de corticosteroides e/ou, menos frequentemente, imunossupressores, prolonga a resposta clínica.

Terapêutica de longo prazo

Timectomia

A timectomia é o tratamento clássico de longo prazo. Não se observa resposta a essa terapêutica no primeiro ano. A resposta aumenta a partir do terceiro ano e atinge o ápice no quinto ano após a cirurgia. As anormalidades anatomopatológicas que ocorrem no timo são os timomas, benignos e malignos, que requerem a timectomia indiscutivelmente, devido ao risco oncológico e curta sobrevida com os timomas malignos. O estadiamento clínico é de suma importância e, naqueles que não invadem a cápsula, a timectomia é curativa; aqueles que apresentam invasão da cápsula beneficiam-se da radioterapia adjuvante (4.000 rads); os que invadem estruturas adjacentes, como pericárdio, pleura, pulmão, grandes vasos, devem ser complementados com poliquimioterapia com etoposide, ifosfamida e doxorrubicina.

No grupo de miastênicos com hiperplasia tímica, a indicação da timectomia deverá ser feita aos pacientes com quadros clínicos acentuados ou bulbares e graves, ou seja, formas IIB, IIIB, IVB e V, segundo a classificação MGFA. A indicação dessa terapêutica é eletiva, jamais com o paciente internado em unidade de tratamento intensivo, de preferência com o paciente em remissão clínica ou com mínimos sintomas ou sinais obtidos à custa de preparo com prednisona associada a inibidores de colinesterase.

A timectomia é o único tratamento no qual a taxa custo/benefício diminui com a evolução e com o passar do tempo. A efetividade da timectomia é avaliada em trabalhos não randomizados e muitos não controlados. Estudos com metanálise de 17 trabalhos mostraram eficácia em 13 (OR > 1). A tentativa de estudos randomizados e controlados, tem sido feita pela MGFA para avaliar o real papel da timectomia no tratamento da MG. No entanto, os estudos feitos por especialistas na área e em grandes séries de pacientes mostraram a eficácia desta terapêutica. Estudos comparativos entre tratamentos clínicos utilizando somente corticosteroides contra estes e timectomia demonstraram igual eficácia em ambas as terapêuticas, porém, a dosagem de corticosteroides e inibidores de colinesterase é significativamente menor no grupo timectomizado. Doses médias de prednisona de 48 mg/dia e 240 mg/dia de piridostigmina reduziram-se em longo prazo para 12 mg/dia para os corticosteroides e 90 mg/ dia para a piridostigmina nos pacientes timectomizados. Embora a indicação da timectomia possa ser feita a qualquer momento da evolução da doença, em geral, não é indicada no primeiro ano.

Azatioprina

A azatioprina atua inibindo a síntese de purinas e, consequentemente, a proliferação de linfócitos T e B. Tem sido utilizada extensivamente na MG, na dosagem de 2 a 3 mg/kg/dia. Habitualmente empregada como poupadora de corticosteroides, ou seja, para reduzir a dosagem. Na maioria dos doentes com MG ocorre melhora significativa dos sintomas, entretanto o principal ponto negativo é de que qualquer benefício clínico costuma ser visto somente após 6 a 12 meses^{62,63}, com efeito máximo geralmente não antes de 1 a 2 anos de tratamento64. A combinação de tratamento com glicocorticoide seguido de azatioprina oferece a vantagem de melhora relativamente rápida, enquanto também evita as consequências de longo prazo da prednisona. Esta última é iniciada para um efeito em curto prazo, devendo ser desmamada após alguns meses, a medida em que a azatioprina inicie efeito. O objetivo é reduzir lentamente a dose de corticosteroide, até suspendê-lo totalmente (entretanto isso pode levar até mais de um ano).

Azatioprina é iniciada em dose de 50 mg ao dia. Se for tolerada, deve então ser aumentada em 50 mg a cada duas a quatro semanas, até uma dose de manutenção de 2 a 3 mg/kg/dia. Na maioria dos pacientes, equivale a 150 a 200 mg ao dia. A monitoração mensal do hemograma e da função hepática deve ser realizada pelos primeiros seis meses, e então com menor frequência se atingido estabilidade laboratorial.

Os efeitos adversos mais comuns são vômitos, diarreia, disfunção hepática, leucopenia e trombocitopenia. O uso crônico pode estar relacionado ao maior risco de malignidade⁶⁵. É esperado que ocorra aumento do VCM ou até macrocitose, o qual pode ser utilizado como método de mensurar a confiança na dosagem (dose/efeito)⁶⁶.

Ciclofosfamida

Ciclofosfamida tem sido também útil no tratamento da MG, na dosagem de 1 a 3 mg/kg/dia. É um agente alquilante e atua sobre os linfócitos T e B. Atualmente está reservada para a minoria dos casos de MG, refratários à terapia imunossupressora padrão, já que existem opções terapêuticas com menor toxicidade. Não há trabalhos controlados referindo indução de remissão clínica com o uso isoladamente.

O uso mensal (pulsoterapia) de ciclofosfamida em altas doses (500 a 1.000 mg/m²) tem demonstrado ser igualmente eficaz, porém menos tóxico do que o uso diário via oral⁶⁷. Habitualmente é utilizada associada a corticosteroides. No metabolismo, produz acroleína, que é tóxico para a parede vesical, com o risco de desenvolver cistite hemorrágica. Essa complicação pode ser minimizada pela utilização de mesna associada à infusão da medicação. Supressão da medula óssea e aumento do risco de desenvolvimento de neoplasias são os efeitos colaterais mais temíveis, além de anorexia, náuseas, vômitos e alopecia.

Ciclosporina

Tem sido empregada nos casos mais resistentes à terapêutica, como droga de segunda ou terceira linha pelo perfil dos efeitos colaterais e da toxicidade. Pode ser usada como poupadora de corticosteroides. A ação é de inibição da célula T por inibição da sinalização da calcineurina. A dosagem empregada é de 5 a 7 mg/kg/dia (manter nível sérico de 100 a 200 ng/mL), dividida em duas tomadas. Há trabalhos que mostram a eficiência no tratamento da MG.

Apresenta como vantagem sobre os demais imunossupressores o fato de iniciar o efeito terapêutico de forma mais rápida. Habitualmente já pode se notar algum benefício clínico com três meses de tratamento 68,69. A desvantagem é o perfil de efeitos colaterais. Hipertensão arterial e nefrotoxicidade (dose-dependente) são os efeitos adversos limitantes mais comuns. Também podem ocorrer dislipidemia, disglicemia, tremor, náuseas, hirsutismo, hiperplasia gengival, flu-like e leucoencefalopatia posterior reversível. Risco aumentado de malignidade pode ocorrer com o uso em longo prazo⁷⁰. A maioria dos efeitos adversos se correlaciona com a dose e o tempo de tratamento.

Metabolizada pelo citocromo P450, a ciclosporina pode interagir com várias medicações. O nível sérico da droga deve ser monitorado de rotina e eventualmente devem ser realizadas correções na dosagem. Atenção especial também com os níveis pressóricos e exames laboratoriais de controle como hemograma, função renal e níveis glicêmicos.

Micofenolato de mofetila

Assim como a azatioprina, se trata de imunossupressor com ação sobre o metabolismo do DNA, porém com maior especificidade para a proliferação de linfócitos. A medicação atua como inibidora da enzima inosina monofosfato desidrogenase, e, consequentemente, interfere na síntese de purinas, ocasionando inibição da síntese de DNA em linfócitos, mas não em outras células (que possuem "via alternativa" de síntese de purinas). Tem sido relatada como um agente útil (primeira linha) no tratamento da MG, como poupador de corticosteroides. Apresenta como principais efeitos colaterais náuseas, diarreia e leucopenia, e por este motivo também necessita monitoração laboratorial. Deve ser iniciado na dose de 500 mg, duas vezes ao dia, e então, após 1 a 4 semanas deve ser aumentado para 1.000 mg, duas vezes ao dia. A dosagem eficaz mais habitualmente utilizada é de 2 g/dia.

Ainda não há experiência de longo prazo com esse agente na MG, como há com a azatioprina por exemplo, e por este motivo o risco de malignidade associado à medicação ainda é desconhecido. Não se podem utilizar os dados relacionados ao uso do micofenolato no transplante, já que habitualmente nestes casos utilizam-se doses maiores, além da associação com outras drogas. Outros agentes como tacrolimo, rapamicina e leflunamida têm sido testados e mostram futuro na MG refratária.

Metotrexato

Metotrexato é um agente imunossupressor que reduz a síntese de purina e pirimidina e consequentemente interfere com a síntese de DNA. Pode ser utilizado como poupador de corticosteroide de segunda linha na MG. Foi inicialmente baseado na eficácia comprovada em outras doenças autoimunes, e atualmente, além da experiência clínica, já existem alguns estudos que permitem dizer que o metotrexato pode ser eficaz na MG. Ainda necessita-se de estudos de maior impacto e pesquisas sobre esta medicação para confirmar a verdadeira eficácia⁷¹.

Os eventos adversos mais comuns associados ao uso do metotrexato são alopecia, mucosite, intolerância gastrintestinal e hepatotoxicidade. Atentar para a possibilidade efeitos mais graves, como supressão da medula óssea e pneumonite.

Anticorpos monoclonais

O rituximabe (Mabthera®) é um anticorpo monoclonal dirigido contra o marcador CD20 presente na superfície dos linfócitos B. Originalmente utilizado para tratar linfomas de células B, existe uma base teórica racional para seu uso na MG, uma doença mediada por células B. Um número crescente de séries de casos tem demonstrado utilidade e eficácia em casos refratários de MG, inclusive em casos com anti-MuSK positivo. Os principais efeitos adversos que causam preocupação são o risco de neutropenia e infecções oportunistas, como leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP).

Vacinação

O uso de peptídeos sintéticos de AChR, antilinfócito T4, anti-MHC2, está em estudos, porém sem resultados definidos até o momento.

Geneterapia

Células dendríticas e linfócitos T-CD4 positivos são importantes mediadores na patogênese de doença autoimune e são candidatos ideais para terapia gênica adativa, ou seja, utilizando mísseis teleguiados cujo alvo é a célula T-AChR específica.

Em conclusão, modelos de tratamento das doenças imunológicas são empregados no tratamento da MG autoimune.

Situações especiais

Tratamento da crise miastênica

Insuficiência respiratória de origem neuromuscular pode ocorrer em doenças da JNM como MG, bem como na síndrome de Guillian-Barré. Idade e gênero não são fatores de risco para crise miastênica.

No mínimo quatro fatores contribuem para a insuficiência respiratória nesses pacientes: comprometimento das vias aéreas superiores, da musculatura inspiratória, da musculatura expiratória e complicações pulmonares secundárias. Paresia da musculatura facial, orofaríngea e laríngea interferem com a deglutição, dificultando a eliminação de secreções das vias aéreas superiores, originando falhas na proteção contra aspirações repetidas na árvore traqueobrônquica. Além disso, paresia da musculatura lingual e retrofaríngea leva à queda da base da língua e obstrução mecânica parcial das vias aéreas. Paresia da musculatura expiratória compromete a habilidade para a limpeza das secreções em vias aéreas e contribui na formação de microatelectasias. Paresia da musculatura inspiratória, com envolvimento do diafragma e da musculatura intercostal, resulta em inadequada expansão pulmonar, promovendo microatelectasias na periferia pulmonar, queda na relação ventilação-perfusão, colaborando para a hipoxemia. Em decorrência dessas alterações, há o aumento da frequência respiratória e do trabalho respiratório, com consequente sobrecarga do aparato respiratório, o que leva à fadiga muscular e à insuficiência respiratória. Essa descompensação pode ocorrer rapidamente, muitas vezes durante à noite, quando o diafragma assume a maior parte do trabalho respiratório. Nesse cenário, complicações pulmonares, como atelectasia lobar e pneumonia aspirativa, podem rapidamente piorar a situação.

Após o início dos sintomas de MG, a primeira crise miastênica ocorre entre o período compreendido entre oito meses e três anos em 40% dos pacientes. Os fatores precipitantes mais comuns são infecções, mudança em medicações ou cirurgia. As infecções mais comumente encontradas são traqueobronquites, infecções de vias aéreas superiores e pneumonia aspirativa.

Pela mudança de medicações, pode ocorrer devido à retirada ou início abrupto de corticosteroide ou inibidores da colinesterase, além do uso de outras medicações que possam precipitar crise miastênica. Diversas medicações estão associadas à crise miastênica (Tabela 2), entre elas aminoglicosídeos, polimixinas, clindamicina, fenitoína, lítio e clopromazina. Crise miastênica também pode ocorrer no período pós-parto imediato ou em pós-operatório; em um estudo, cerca de 20% dos pacientes evoluíram com crise miastênica após timectomia. No entanto, em cerca de 30% não se identifica a causa da descompensação.

Um dos primeiros sinais de alarme em pacientes com miastenia é o aumento da frequência da tosse, particularmente após a salivação, o que significa disfunção da musculatura bulbar. Disfagia e habilidade para proteger as vias aéreas após a alimentação podem ser avaliadas à beira do leito, solicitando ao paciente que degluta 3 mL de água. Tosse após a deglutição indica aspiração secundária à fraqueza da musculatura bulbar, e, nesse caso, a alimentação via oral deve ser suspensa, e ser oferecida apenas via sonda nasoenteral.

Um exame cuidadoso com o objetivo de identificar os primeiros sinais de dificuldade respiratória é importante, a taquipneia e a taquicardia são sinais perigosos de comprometimento respiratório incipiente. Muitos pacientes também apresentam padrão de fala em estacato, necessitando fazer uma pausa entre as palavras. Fraqueza progressiva do trapézio e dos músculos do pescoço usualmente corre em paralelo com a deterioração da função diafragmática. Por fim, uso da musculatura respira-

Parâmetros	Normal	Critérios de Intubação	Critérios de desmame	Critérios de extubação
Capacidade vital	> 60 mL/kg	≤ 15 mL/kg	≥ 10 mL/kg	~ 25 mL/kg
Pressão inspiratória máxima	> 70 cmH ₂ O	< 20 cmH ₂ O	≥ 20 cmH ₂ O	~ 40 cmH ₂ O
Pressão expiratória máxima	> 100 cmH ₂ O	< 40 cmH ₂ O	≥ 40 cmH ₂ O	~ 50 cmH ₂ O

tória acessória, como a musculatura intercostal e abdominal, com padrão de respiração abdominal paradoxal durante a inspiração, sugere fraqueza diafragmática. Avaliação da reserva ventilatória pode ser acessada com o uso de uma simples manobra à beira do leito: solicita-se ao paciente que conte o máximo de números possíveis após uma inspiração profunda. Uma contagem maior ou igual a 50 é normal e uma contagem menor que 15 significa capacidade ventilatória significativamente reduzida.

Tais sinais clínicos, combinados ou não com prova de função pulmonar, indicam a necessidade de intubação orotraqueal.

Provas de função pulmonar à beira do leito

Suspeita de crise miastênica

Pacientes devem ser monitorados com provas de função pulmonar à beira de leito, além de oximetria de pulso e gasometria arterial. Provas de função pulmonar são mais sensíveis para a detecção de insuficiência respiratória incipiente do que a gasometria arterial, visto que alterações como acidose respiratória, hipercarbia e hipóxia ocorrem tardiamente durante o ciclo de descompensação respiratória. Para evitar a crise respiratória, é importante que a intubação seja realizada antes que ocorra acidose respiratória. Pacientes com queixa de dispneia, mas que não necessitam de intubação imediata, devem ser admitidos em UTI e são recomendadas medidas seriadas do volume corrente, da pressão inspiratória máxima e capacidade vital (2 a 4 vezes ao dia).

As provas de função pulmonar usadas para guiar a decisão sobre intubação precoce são: capacidade vital, pressão inspiratória máxima, pressão expiratória máxima. Quando a capacidade vital cai abaixo de 30 mL/kg, a tosse é ineficaz, as secreções acumulam-se na orofaringe, seguem-se atelectasia e hipóxia. A capacidade vital de 15 mL/kg indica necessidade de intubação. A pressão inspiratória máxima, normalmente > 70 cmH₂O, mede a força do diafragma e de outros músculos inspiratórios, e reflete a capacidade de manter a expansibilidade pulmonar e evitar atelectasias. A pressão expiratória máxima, normalmente > 100 cmH₂O, mede a força da musculatura expiratória, e correlaciona-se com a força da tosse e a capacidade de eliminar secreções das vias aéreas. Uma pressão inspiratória máxima menor que 20 cmH₂O e uma pressão expiratória máxima menor que 40 cmH₂O são critérios adicionais para intubação. Além destes, os pacientes devem ser observados quanto à descompensação respiratória e piora do padrão respiratório, que indicam intubação precoce.

A crise miastênica respiratória com disfagia associada deve ser tratada com muito rigor. Os pacientes miastênicos que desenvolvem crise por qualquer motivo, como estresse, infecções ou manejo inadequado, devem ter os anticolinesterásicos suspensos para que os receptores se regenerem e pela possibilidade da existência de crise colinérgica. Devem ser instituídos cuidados críticos, suporte ventilatório e tratamento das infecções. Intubação e assistência ventilatória são os primeiros cuidados, sondagem nasoenteral para alimentação e introdução de doses adequadas de corticosteroides e prednisona (1 a 2 mg/kg/dia) devem ser subsequentes. Plasmaférese ou imunoglobulina intravenosa são terapêuticas imunológicas pouco específicas que podem ser usadas para melhora clínica mais rápida e menor tempo de internação na UTI. O tratamento das infecções nesta situação não estabelece restrições para a antibioticoterapia.

A reintrodução de anticolinesterásicos deverá ser gradual e após 3 a 5 dias da suspensão.

O uso corriqueiro de neostigmina intravenoso ou intramuscular poderá auxiliar e contribuir para a melhora clínica. Entretanto, deve-se lembrar a possível ocorrência de contração sistólica das miofibrilas com piora dos aspectos clínicos e ausência de resposta aos anticolinesterásicos que poderá durar de 18 a 24 horas.

Brittle crisis

O paciente oscila entre crise colinérgica e crise miastênica. Deverá ser abordado com doses elevadas de corticosteroides e baixas de anticolinesterásicos.

Crise colinérgica

Inibidores da colinesterase, como o brometo de piridostigmina, maximizam a ativação dos AChR, o que, em dose excessiva, pode desenvolver crise colinérgica. O paciente tem a sintomatologia semelhante e tão grave quanto à de crise miastênica, porém acompanhada de sinais e sintomas muscarínicos e nicotínicos dos anticolinesterásicos. A dificuldade de tossir pela madrugada poderá ser um indicativo de iminente crise colinérgica.

Tratamento da síndrome de Eaton Lambert

Da mesma forma que na MG, o tratamento da SEL deve ser individualizado de acordo com a gravidade clínica, a doença subjacente e a expectativa de vida. Após confirmação diagnóstica, uma procura extensa para uma malignidade subjacente é imperativa, devendo ser iniciada com estudos radiológicos seguida por broncoscopia em casos específicos. Caso seja identificada neoplasia subjacente, o tratamento inicial deve ser dirigido contra a malignidade, já que isto pode melhorar as manifestações neurológicas. A experiência clínica sugere que a imunoterapia sem tratamento dirigido ao câncer subjacente produz beneficio clínico discreto. Quando nenhuma malignidade é encontrada, a investigação deve ser repetida a cada 6 a 12 meses. Em geral, a primeira intervenção farmacológica tentada é a piridostigmina, embora, com frequência, seja de benefício limitado. Idealmente, devem ser usados agentes que aumentam a liberação pré-sináptica de vesículas de ACh. O hidrocloridrato de guanidina tem sido benéfico em alguns pacientes com SEL. No entanto, os efeitos colaterais de guanidina são proibitivos e incluem aplasia de medula, insuficiência renal, sintomas gastrintestinais, ataxia, hipotensão, parestesias, confusão mental, alterações tróficas de pele e fibrilação atrial.

A diaminopiridina (3,4-DAP) aumenta a duração do potencial de ação pré-sináptico, por bloquear o efluxo de potássio, o que, indiretamente, prolonga a ativação de canais de cálcio voltagem-dependente, aumentando a entrada de cálcio nas terminações nervosas. Mais de 85% de pacientes apresentam melhora clínica significativa com 3,4-DAP, em relação à força e à amplitude de potencial de ação. Em geral, o agente é bem tolerado, e efeitos colaterais, como parestesias, são discretos. A dose média é de 20 mg três vezes ao dia, com risco aumentado de efeitos colaterais quando as doses diárias excedem 100 mg. Deve ser feito controle laboratorial de provas de função hepática, renal e hemograma a cada 3 meses durante o primeiro ano, ulteriormente com menos frequência. Embora 3,4-DAP não seja aprovado para uso clínico nos Estados Unidos, e não esteja disponível para compra no Brasil, pode ser obtida via importação da Europa.

Existem poucos estudos clínicos sobre terapia imunossupressora em SEL, e plasmaférese, corticosteroides, imunoglobulina e azatioprina no mesmo regime e dose que nos quadros de MG autoimune adquirida possa ser eficiente em SEL com e sem neoplasia. A resposta à imunossupressão tende a ser menos dramática para SEL com malignidade que para MG.

Ao contrário da MG e SEL, as SMC não são autoimunes, determinações de anticorpos são negativas e terapias com imunossupressores são ineficientes.

Tratamento do botulismo

No tratamento do botulismo, medidas de proteção do paciente melhoraram os índices de sobrevivência; a recuperação quase plena é esperada para os sobreviventes. A sonda nasoenteral e a nutrição parenteral podem ser necessárias. Ventilação mecânica também pode ser exigida. Aminoglicosídeos e outros agentes que afetem a transmissão de neuromuscular devem ser usados com extrema cautela. O tratamento com antitoxina tem papel fundamental no botulismo, mas só é eficiente se administrado nas primeiras 24 a 48 horas, já que a antitoxina não reverte a paralisia estabelecida. Uso de restos de antitoxina cursam com risco aumentado de falha terapêutica e efeitos colaterais alérgicos graves relacionados à fonte equina em cerca de 20%. A mortalidade gira em torno de 5%, conforme estatísticas americanas. O tempo médio de internação é de quatro semanas, mas pode chegar a meses, em casos complicados.

Considerações finais

Com terapêutica adequada, a maioria dos miastênicos pode ser recuperada para uma vida produtiva. No entanto, a terapêutica imunossupressora utilizada em larga escala aumentou a suscetibilidade à infecção e às neoplasias. A MG imunológica é uma doença séria, mas com sucesso terapêutico em grande proporção de casos. Tratamento prolongado é frequentemente requerido e recrudescências clínicas quase sempre ocorrem quando da suspensão da terapia imunossupressora. O conhecimento da biologia da JNM e dos processos patogênicos da doença têm contribuído para a melhora do sucesso terapêutico. Na maioria dos pacientes, o uso adequado dos agentes anticolinesterásicos em doses adequadas e outras modalidades que interfiram na etiopatogenia devem resultar na melhora dos sintomas e da funcionalidade. Entretanto, os efeitos adversos dos agentes, em grande frequência de casos, produzem comorbidades graves que podem limitar o emprego e a manutenção da terapêutica. O futuro trará o desenvolvimento de agentes com maior especificidade, com efeitos colaterais menores, reduzindo o custo/benefício do tratamento.

Referências bibliográficas

- Hughes T. The early history of myasthenia gravis. Neuromuscular Disorders 2005;15:878-86
- Drachman DB. Myasthenia gravis. N Engl J Med. 1994;330:1797-810.
- Drachman DB. Myasthenia gravis: an illustrated history. N Engl J Med. 2003;348:181-2.
- 4. MacDonald BK. The incidence and the prevalence. Brain. 2000;123:665-76.
- Kothari MJ. Myasthenia gravis. J Am Osteopath Assoc. 2004;104(9):377-84.
- 6. MIR. Kordossi and Tzartos, 1989.
- Drachman DB, Adams RN, Josifek LF, Self SG. Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis. N Engl J Med. 1982;307:769-75.
- Engel AG, Arahata K. The membrane attack complex of complement at the endplate in myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci. 1987;505:326-32.
- Vincent A, Whiting PJ, Schluep M, Heidenreich F, Lang B, Roberts A, et al. Antibody heterogeneity and specificity in myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci 1987;505:106-20.
- Nielsen FC, Rodgaard A, Djurup R, Somnier F, Gammeltoft S. A triple antibody assay for the quantitation of plasma IgG subclass antibodies to acetylcholine receptors in patients with myasthenia gravis. J Immunol Methods. 1985;83:249-58.
- 11. Heidenreich F, et al. Subunidades de receptors, 1988.
- Lennon VA. Serologic profile of myasthenia gravis and distinction from the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology. 1997;48(Suppl 5):S23.
- Brooks EB, Pachner AR, Drachman DB, Kantor FS. A sensitive rosetting assay for detection of acetylcholine receptor antibodies using BC3H-1 cells: Positive results in 'antibody negative' myasthenia gravis. J Neuroimmunol. 1990;28:83-93.
- Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossins J, Clover L, Morgan BP, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. Brain. 2008;131:1940-52.
- Jacob S, Viegas S, Leite MI, Webster R, Cossins J, Kennett R, et al. Presence and pathogenic relevance of antibodies to clustered acetylcholine receptor in ocular and generalized myasthenia gravis. Arch Neurol. 2012;69:994-1001.
- Rodríguez Cruz PM, Al-Hajjar M, Huda S, Jacobson L, Woodhall M, Jayawant S, et al. Clinical Features and Diagnostic Usefulness of Antibodies to Clustered Acetylcholine Receptors in the Diagnosis of Seronegative Myasthenia Gravis. JAMA Neurol. 2015;72:642-9.
- Plested CP, Tang T, Spreadbury I et al. AChR phosphorylation and indirect inhibition of AChR function in seronegative MG. Neurology 2002; 59:1682.
- Mossman S, Vincent A, Newsom-Davis J. Myasthenia gravis without acetylcholine-receptor antibody: a distinct disease entity. Lancet. 1986;1:116-9.
- Burges J, Vincent A, Molenaar PC, Newsom-Davis J, Peers C, Wray D. Passive transfer of seronegative myasthenia gravis to mice. Muscle Nerve. 1994;17:1393-400.
- Evoli A, Batocchi AP, Lo Monaco M, Servidei S, Padua L, Majolini L, Tonali P. Clinical heterogeneity of seronegative myasthenia gravis. Neuromuscul Disord. 1996;6:155-61.
- Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. Ann Neurol. 2011;69:418-22.
- Pevzner A, Schoser B, Peters K, Cosma NC, Karakatsani A, Schalke B, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. J Neurol. 2012;259:427-35.
- Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, Ragheb S, Bealmear B, Lewis RA, et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. Arch Neurol. 2012;69:445-51.
- Ohta M, Ohta K, Itoh N, Kurobe M, Hayashi K, Nishitani H. Anti-skeletal muscle antibodies in the sera from myasthenic patients with thymoma: identification of anti-myosin, actomyosin, actin, and alpha-actinin antibodies by a solid-phase radioimmunoassay and a western blotting analysis. Clin Chim Acta. 1990;187:255-64.
- Nauert JB, Klauck TM, Langeberg LK, Scott JD. Gravin, an autoantigen recognized by serum from myasthenia gravis patients, is a kinase scaffold protein. Curr Biol. 1997;7:52-62.

- Agius MA, Zhu S, Kirvan CA, Schafer AL, Lin MY, Fairclough RH, et al. Rapsyn antibodies in myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci. 1998;841:516-21.
- Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Autoantibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. Nat Med. 2001;7:365-8.
- Vincent A, McConville J, Farrugia ME, Bowen J, Plested P, Tang T, et al. Antibodies in myasthenia gravis and related disorders. Ann N Y Acad Sci. 2003; 98:324-35.
- Rodgaard A, Nielsen FC, Djurup R, Somnier F, Gammeltoft S. Acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: predominance of IgG subclasses 1 and 3. Clin Exp Immunol. 1987;67:82-8.
- McConville J, Farrugia ME, Beeson D, Kishore U, Metcalfe R, Newsom-Davis J, Vincent A. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. Ann Neurol. 2004;55:580-4.
- Liyanage Y, Hoch W, Beeson D, Vincent A. The agrin/muscle-specific kinase pathway: new targets for autoimmune and genetic disorders at the neuromuscular junction. Muscle Nerve. 2002;25:4-16.
- Yeh JH, Chen WH, Chiu HC, Vincent A. Low frequency of MuSK antibody in generalized seronegative myasthenia gravis among Chinese. Neurology. 2004;62:2131-2.
- Ohta K, Shigemoto K, Kubo S, Maruyama N, Abe Y, Ueda N, Ohta M. MuSK antibodies in AChR Ab-seropositive MG vs AChR Ab-seronegative MG. Neurology. 2004;62:2132-3.
- Shiraishi H, Motomura M, Yoshimura T, Fukudome T, Fukuda T, Nakao Y, et al. Acetylcholine receptors loss and postsynaptic damage in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. Ann Neurol. 2005;57:289-93.
- Shigemoto K, Kubo S, Maruyama N, Hato N, Yamada H, Jie C, et al. Induction of myasthenia by immunization against muscle-specific kinase. J Clin Invest 2006;116:1016-24.
- Meraouna A, Cizeron-Clairac G, Panse RL, Bismuth J, Truffault F, Tallaksen C, Berrih-Aknin S. The chemokine CXCL13 is a key molecule in autoimmune myasthenia gravis. Blood. 2006;108:432-40.
- Yi Q, Pirskanen R, Lefvert AK. Human muscle acetylcholine receptor reactive T and B lymphocytes in the peripheral blood of patients with myasthenia gravis. J Neuroimmunol. 1993;42:215-9.
- Tolosa E, Li W, Yasuda Y, Wienhold W, Denzin LK, Lautwein A, et al. Cathepsin V is involved in the degradation of invariant chain in human thymus and is overexpressed in myasthenia gravis. J Clin Invest. 2003;112:517-26.
- Kirchner T, Hoppe F, Schalke B, Muller-Hermelink HK. Microenvironment of thymic myoid cells in myasthenia gravis. Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol. 1988;54:295-302.
- Stefansson K, Dieperink ME, Richman DP, Gomez CM, Marton LS. Sharing of antigenic determinants between the nicotinic acetylcholine receptor and proteins in Escherichia coli, Proteus vulgaris, and Klebsiella pneumoniae. Possible role in the pathogenesis of myasthenia gravis. N Engl J Med. 1985;312:221-5.
- Wilisch A, Gutsche S, Hoffacker V, Schultz A, Tzartos S, Nix W, et al. Association of acetylcholine receptor alpha-subunit gene expression in mixed thymoma with myasthenia gravis. Neurology. 1999;52:1460-6.
- Voltz RD, Albrich WC, Nagele A, Schumm F, Wick M, Freiburg A, et al. Paraneoplastic myasthenia gravis: detection of anti-MGT30 (titin) antibodies predicts thymic epithelial tumor. Neurology. 1997;49:1454-7.
- Gautel M, Lakey A, Barlow DP, Holmes Z, Scales S, Leonard K, et al. Titin antibodies in myasthenia gravis: identification of a major immunogenic region of titin. Neurology. 1993;43:1581-5.
- Romi F, Gilhus NE, Varhaug JE, Myking A, Aarli JA. Disease severity and outcome in thymoma myasthenia gravis: a long-term observation study. Eur J Neurol. 2003;10:701-6.
- Romi F, Gilhus NE, Varhaug JE, Myking A, Skeie GO, Aarli JA. Thymectomy and antimuscle antibodies in nonthymomatous myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci. 2003:998:481-90.
- Carlsson B, Wallin J, Pirskanen R, Matell G, Smith CI. Different HLA DR-DQ associations in subgroups of idiopathic myasthenia gravis. Immunogenetics. 1990;31:285-90
- Niks EH, Kuks JB, Roep BO, Haasnoot GW, Verduijn W, Ballieux BE, et al. Strong association of MuSK antibody-positive myasthenia gravis and HLA-DR14-DQ5. Neurology, 2006;66:1772-4.
- Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2008;37:141-9.
- Grob D, Arsura EL, Brunner NG, Namba T. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. Ann N Y Acad Sci. 1987;505:472-99.
- Oosterhuis HJ. The natural course of myasthenia gravis: a long term follow up study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1989;52:1121-7.

- Bever CT Jr, Aquino AV, Penn AS, Lovelace RE, Rowland LP. Prognosis of ocular myasthenia. Ann Neurol. 1983;14:516-9.
- Sommer N, Melms A, Weller M, Dichgans J. Ocular myasthenia gravis. A critical review of clinical and pathophysiological aspects. Doc Ophthalmol. 1993;84:309-33.
- Chan KH, Lachance DH, Harper CM, Lennon VA. Frequency of seronegativity in adult-acquired generalized myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2007;36:651-8.
- Howard FM Jr, Lennon VA, Finley J, Matsumoto J, Elveback LR. Clinical correlations of antibodies that bind, block, or modulate human acetylcholine receptors in myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci. 1987;505:526-38.
- Vernino S, Lennon VA. Autoantibody profiles and neurological correlations of thymoma. Clin Cancer Res. 2004;10:7270-5.
- Choi Decroos E, Hobson-Webb LD, Juel VC, Massey JM, Sanders DB. Do acetylcholine receptor and striated muscle antibodies predict the presence of thymoma in patients with myasthenia gravis? Muscle Nerve. 2014;49:30-4.
- Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, Parman Y, Serdaroglu P, Ozdemir C, et al. Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. Neurology. 2007;68:609-11.
- Liu GT, Volpe NJ, Galetta SL. Eyelid and facial nerve disorders. In: Liu GT, Volpe NJ, Galetta SL, editors. Neuro-Ophthalmology. Philadelphia: WB Saunders, 2001. pp.496.
- Rodnitzky RL, Goeken JA. Complications of plasma exchange in neurological patients. Arch Neurol. 1982;39:350-4.
- Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: present status and practical therapeutic guidelines. Muscle Nerve. 1999;22:1479-97.
- Dalakas MC. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. Pharmacol Ther. 2004;102:177-93.
- Saperstein DS, Barohn RJ. Management of myasthenia gravis. Semin Neurol. 2004;24:41-8.
- Matell G. Immunosuppressive drugs: azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci. 1987;505:589-94.
- Mertens HG, Hertel G, Reuther P, Ricker K. Effect of immunosuppressive drugs (azathioprine). Ann N Y Acad Sci. 1981;377:691-9.
- Herrlinger U, Weller M, Dichgans J, Melms A. Association of primary central nervous system lymphoma with long-term azathioprine therapy for myasthenia gravis? Ann Neurol. 2000;47:682-3.
- Witte AS, Cornblath DR, Schatz NJ, Lisak RP. Monitoring azathioprine therapy in myasthenia gravis. Neurology. 1986;36:1533-4.
- McCune WJ, Golbus J, Zeldes W, Bohlke P, Dunne R, Fox DA. Clinical and immunologic effects of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 1988;318:1423-31.
- Tindall RS, Rollins JA, Phillips JT, Greenlee RG, Wells L, Belendiuk G. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. N Engl J Med. 1987;316:719-24.
- Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci. 1993;681:539-51.
- Ciafaloni E, Nikhar NK, Massey JM, Sanders DB. Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis. Neurology. 2000;55:448-50.
- Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, Renison R, Badri M. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. BMC Neurol. 2011;11:97.
- Evoli A, Tonali PA, Padua I., Monaco MI., Scuderi F, Batocchi AP, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. Brain. 2003;126:2304-11.
- Gold R, Hohlfeld R, Toyka KV. Progress in the treatment of Myasthenia Gravis. Adv Neurol Disord. 2008;1(2):36-51.
- Karlin A, Akabas M. Toward a structural basis for the function of nicotinic acetylcholine receptors and their cousins. Neuron. 1995;15:1231-44.
- Lindstrom J. Is "seronegative" MG explained by autoantibodies to MuSK? Neurology. 2004;62:1920-1.
- Luckman SP, Skeie GO, Helgeland G, Gilhus NE. Morphological effects of myasthenia gravis patient sera on human muscle cells. Muscle Nerve. 2006;33:93-103.
- Mier AK, Havard CW. Diaphragmatic myasthenia in mother and child. Postgrad Med J. 1985;61:725-7.
- Sanders DB, Andrews PI, Howard Jr. JF, Massey JM. Seronegative myasthenia gravis. Neurology. 1997;48(Suppl 5):S40.
- Yamamoto AM, Gajdos P, Eymard B, Tranchant C, Warter JM, Gomez L, et al. Anti-titin antibodies in myasthenia gravis: Tight association with thymoma and heterogeneity of nonthymoma patients. Arch Neurol. 2001;58:885-90.

Fábio Iuji Yamamoto Adriana Bastos Conforto

SUMÁRIO

Introdução, 550

Epidemiologia, 550

Classificação e diagnóstico, 551

Acidente vascular cerebral isquêmico, 551

Fisiopatologia e etiopatogenia, 551

Aterosclerose de grandes artérias, 552

Embolia cardiogênica, 552

Oclusão de pequena artéria (lacuna), 553

AVC de outras etiologias, 553

AVC de etiologia indeterminada, 553

Quadro clínico, 554

Ataque isquémico transitório, 554

Investigação laboratorial, 555

Condutas na fase aguda do AVCI, 556

Cuidados clínicos, 556

Tratamento trombolítico, 556

Terapêutica antitrombótica, 557

Hemorragia cerebral intraparenquimatosa, 559

Etiopatogenia, 559

Quadro clínico, 559

Exames complementares, 560

Tratamento, 560

Hemorragia subaracnoide, 561

Quadro clínico, 561

Diagnóstico, 561

Tratamento, 562

Complicações, 562

Trombose venosa cerebral, 562

Etiologia, 563

Quadro clínico, 563

Diagnóstico/exames complementares, 563

Tratamento, 563

Referências bibliográficas, 564

Introdução

As doenças cerebrovasculares representam importante capítulo na neurologia, pois constituem a segunda maior causa de morte no Brasil e uma das três principais causas de mortalidade na maioria dos países industrializados. No adulto, causam muito mais incapacidade física do que qualquer outra doença. Cerca de um terço dos sobreviventes permanece dependente após 6 meses. Dessa forma, é enorme o seu impacto sobre a sociedade como um todo, tanto no que se refere à perda de população economicamente ativa quanto pelo custo do tratamento.

Até há relativamente pouco tempo, em meados da década de 1970, a abordagem clínica de um paciente com acidente vascular cerebral (AVC) era muitas vezes contaminada por um enfoque niilista, pessimista e negativista. Esse panorama modificou-se de modo significativo nas últimas duas décadas, quando o estudo das doenças cerebrovasculares exibiu grande progresso, ancorado pelo surgimento da moderna neuroimagem (tomografia computadorizada [TC] e ressonância magnética [RM]) e principalmente à custa de intensas pesquisas experimentais e clínico-farmacológicas, que culminaram no estabelecimento da terapêutica trombolítica intravenosa, em 1995, como a primeira e, até o presente, a única intervenção farmacológica comprovadamente eficaz no tratamento do AVC isquêmico (AVCI) agudo¹.

Epidemiologia

A incidência do primeiro episódio de AVC, ajustada por idade, situa-se entre 81 e 150 casos/100.000 habitantes/ano. Um estudo epidemiológico realizado em população brasileira (Joinville) revelou 105,4 casos/100.000 habitantes/ano, taxa similar às registradas em países industrializados². Faixa etária avançada é o fator de risco de maior peso nas doenças cerebrovasculares: cerca de 75% dos pacientes com AVC agudo têm idade superior a 65 anos, e a sua incidência praticamente dobra a cada década a partir de 55 anos³. Há ligeiro predomínio do sexo masculino quando se consideram pacientes com idade menor que 75 anos. Indivíduos negros têm praticamente o dobro de incidência e prevalência quando comparados com brancos de origem caucasiana. Pacientes asiáticos e negros apresentam taxas elevadas de aterosclerose intracraniana.

Inúmeros fatores, modificáveis e não modificáveis, podem elevar o risco de AVC. Tais fatores de risco compreendem idade avançada, etnia, baixo nível socioeconômico, história familiar de eventos cerebrovasculares, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabete melito (DM), cardiopatias, hiperlipidemia, tabagismo, etilismo, obesidade e sedentarismo (Tabela 1)⁴. No Brasil, tem sido observada diminuição progressiva na taxa de mortalidade por AVC⁵.

Fator de risco	Risco relativo	Prevalência	Identificação
Hipertensão arterial	3-5	25-40%	PA > 140 × 90 mmHg
Diabete melito	1,5-3	4-20%	Glicemia jejum > 126 mg/dL
Hiperlipidemia	1-2	6-40%	Colesterol > 200 mg/ dL; LDL > 100 mg/ dL; HDL < 35 mg/dL; triglicérides > 200 mg/dL
Fibrilação atrial	5-18	1-2%	Pulso irregular/ECG/ Holter
Tabagismo	1,5-2,5	20-40%	Fumante atual
Etilismo	1-3	5-30%	> 5 doses diárias
Inatividade física	2,7	20-40%	< 30-60 minutos diários de caminhada pelo menos 4 vezes/ semana

Classificação e diagnóstico

A doença cerebrovascular pode ser classificada em três grandes grupos: isquêmica (AVCI), hemorragia cerebral intraparenquimatosa (HIP) e hemorragia subaracnoide (HSA) ou meníngea. A trombose venosa cerebral (TVC) pode ser considerada a quarta entidade, porém é muito mais rara e seu quadro clínico pouco se assemelha às três entidades descritas. A TVC será abordada no final deste capítulo.

Os principais registros da literatura exibem grande predominância do AVCI sobre as formas hemorrágicas: cerca de 80 a 85% das doenças vasculares cerebrais são isquêmicas. O diagnóstico de AVC depende fundamentalmente de uma anamnese acurada, obtida do próprio paciente ou de seus familiares e acompanhantes. Déficit neurológico focal, central, de instalação aguda é apanágio de praticamente todo AVC, motivando, na maioria dos casos, a procura por serviço médico de emergência. Ocasionalmente, alguns pacientes poderão apresentar manifestações clínicas de dificil localização, como comprometimento de memória e rebaixamento do nível de consciência, além de sintomatologia progressiva em várias horas ou mesmo alguns dias. Tais exceções devem sempre ser acompanhadas de minuciosa investigação, vi-

sando excluir diagnósticos alternativos, como hipoglicemia, hiperglicemia, encefalopatia hepática, epilepsia ou hematoma subdural crônico. Também devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de AVC, por poderem se manifestar por meio de déficits neurológicos focais de rápida evolução, as seguintes afecções: tumores e abscessos cerebrais, encefalite, enxaqueca, doenças desmielinizantes e paralisias periféricas agudas, como a síndrome de Guillain-Barré e a paralisia de Bell.

A diferenciação do AVCI com a HIP e a HSA é importante para manejo na fase aguda, prevenção secundária e prognóstico. Embora vários sistemas de escore clínico tenham sido criados para diferenciar o AVCI da HIP, os exames de imagem, particularmente a TC, são imprescindíveis para esse fim⁸.

Acidente vascular cerebral isquêmico

Fisiopatologia e etiopatogenia

O fluxo sanguíneo cerebral (FSC) pode ser calculado por meio da seguinte fórmula:

FSC = pressão de perfusão cerebral (PPC)/resistência cerebrovascular (RCV) em que a PPC representa a pressão arterial média (PAM) menos a pressão intracraniana (PIC).

A autorregulação do FSC permite que o fluxo permaneça constante em situações de queda ou elevação da PPC por meio da vasodilatação ou vasoconstrição das arteríolas cerebrais, respectivamente, dentro de determinados limites da PAM, situada entre 60 e 140 mmHg. No AVCI, a gravidade da redução do FSC depende do grau de oclusão arterial, se parcial ou total, e da patência da circulação colateral. Sintomatologia clínica de isquemia cerebral focal se manifesta com reduções do FSC abaixo de 20 mL/100 g/minuto.

O comprometimento cerebral isquêmico agudo, mediante interrupção total do fluxo sanguíneo de determinada artéria cerebral, se traduz em duas áreas de comportamentos distintos localizadas no seu território de irrigação. A primeira se caracteriza como uma zona central isquêmica, em que ocorre redução drástica do FSC, menor que 8-10 mL/100 g/minuto, portanto abaixo do limiar de falência de membrana, com consequente morte neuronal irreversível. Em volta dessa área isquêmica central, pode ser individualizada uma região em que o FSC situa-se entre os limiares de falência elétrica e de membrana, entre 18 e 20 e 8 e 10 mL/100 g/minuto, respectivamente, denominada penumbra isquêmica (Figura em que os neurônios ali situados podem se encontrar funcionalmente comprometidos, mas ainda estruturalmente viáveis por período limitado, pois a penumbra isquêmica é rapidamente incorporada à área isquêmica central. A terapêutica trombolítica tem o objetivo de reperfundir a zona de penumbra isquêmica e consequentemente salvar os neurônios ali situados. Ela baseia-se nesse curto período (de poucas horas) denominado janela terapêutica5.

O diagnóstico acurado do subtipo de AVCI e consequentemente seu mecanismo são passos importantíssimos que visam à intervenção terapêutica. Dessa forma, toda intervenção farmacológica, cirúrgica ou neurorradiológica intervencionista deve sempre ser orientada por meio dos mecanismos fisiopatológicos e etiopatogênicos que nortearam a instalação do processo cerebral isquêmico.

A classificação etiopatogênica mais conhecida do AVCI baseia-se nos critérios do estudo TOAST (*Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment*)⁹ (Quadro 1).

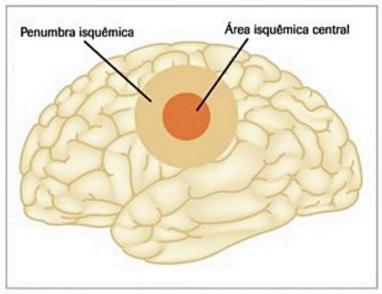


Figura 1. Representação esquemática da área de penumbra isquêmica.

Quadro 1. AVCI: subtipos

Aterosclerose de grandes artérias (tromboembolia arterioarterial):

- Provável: dados clínicos e laboratoriais compatíveis com aterosclerose de grandes artérias; outras causas excluídas
- Possível: dados clínicos e laboratoriais compatíveis com aterosclerose de grandes artérias; outras causas não excluídas

Embolia cardiogênica (fontes de médio ou alto risco):

- Provável: dados clínicos e laboratoriais compatíveis com embolia cardíaca; outras causas excluídas
- Possível: dados clínicos e laboratoriais compatíveis com embolia cardíaca; outras causas não excluídas; ou fonte cardíaca de médio risco e nenhuma outra causa encontrada

Oclusão de pequenos vasos (lacuna):

- Provável: dados clínicos e laboratoriais compatíveis com infarto lacunar; outras causas excluídas
- Possível: dados clínicos e laboratoriais compatíveis com infarto lacunar; outras causas não excluídas

AVCI de outras etiologias definidas (incomuns):

- Provável: dados clínicos e laboratoriais compatíveis com a etiologia em questão; outras causas excluídas
- Possível: dados clínicos e laboratoriais compatíveis com a etiologia em questão; outras causas não excluídas
- 5. AVCI de etiologia indeterminada, quando
- a) duas ou mais potenciais causas identificadas
- b) investigação negativa
- c) investigação incompleta

Fonte: Modificado com base no Ensaio TOAST^a.

Aterosclerose de grandes artérias

A aterosclerose de grandes artérias era classificada como AVC aterotrombótico. Na realidade, seu mecanismo mais comum compreende oclusão distal por embolia arterioarterial a partir de trombos fibrinoplaquetários sediados em lesões ateromatosas proximais extra ou intracranianas, mais frequentemente situadas em bifurcações de grandes artérias cervicais supraórticas (carótidas e vertebrais). Oclusão aterosclerótica ocasionando infarto cerebral por mecanismo hemodinâmico pode também ocorrer, porém é incomum, respondendo por apenas 5% de todos os infartos cerebrais. A aterosclerose do arco aórtico, melhor caracterizada pelo ecocardiograma transesofágico, pode também ser fonte de embolia cerebral aterogênica.

Os pacientes acometidos costumam ter apresentação clínica e imagem exibindo estenose significativa (> 50%) ou oclusão de uma grande artéria cervicocefálica, extra ou intracraniana, ou mesmo um ramo arterial cortical, presumivelmente em razão da aterosclerose. Suas principais manifestações clínicas envolvem comprometimento cortical (afasia, negligência, envolvimento motor desproporcionado) ou disfunção do tronco encefálico ou do cerebelo.

História de claudicação intermitente, ataque isquêmico transitório (AIT) no mesmo território vascular, sopro carotídeo ou diminuição de pulsos ajudam a firmar o diagnóstico clínico.

Geralmente há coexistência de múltiplos e importantes fatores de risco vascular, podendo haver evidências de envolvimento aterosclerótico da circulação coronariana e periférica.

Lesões isquêmicas corticais, cerebelares, do tronco encefálico ou hemisféricas subcorticais maiores que 15 mm de diâmetro, definidas na TC ou RM, são consideradas de origem potencialmente aterosclerótica de grandes artérias. Imagens isquêmicas no território de fronteira vascular, por exemplo entre os territórios da artéria cerebral média e posterior, são sugestivas de sofrimento vascular por mecanismo hemodinâmico. O diagnóstico de AVC decorrente de aterosclerose de grandes vasos não pode ser feito se o dupplex, a angiotomografia, a angiografia por RM ou mesmo a angiografia digital forem normais ou exibirem alterações mínimas.

Embolia cardiogênica

Essa categoria inclui pacientes com oclusão arterial presumivelmente decorrente de um êmbolo originário do coração. As fontes cardíacas são divididas em grupos de médio e alto risco emboligênico. Deve-se salientar aqui no Brasil a importância da cardiopatia chagásica crônica como fonte potencialmente embólica.

As principais fontes de alto risco são: válvula prostética mecânica, estenose mitral com fibrilação atrial (FA), FA (exceto a isolada), trombo no átrio esquerdo ou ventrículo esquerdo, infarto recente do miocárdio (< 4 semanas), miocardiopatia dilatada, acinesia ventricular esquerda, mixoma atrial e endocardite infecciosa.

As fontes de médio risco são as seguintes: estenose mitral sem FA, contraste espontâneo no átrio esquerdo, flutter atrial, FA isolada, válvula cardíaca bioprostética, endocardite trombótica não infecciosa, insuficiência cardíaca congestiva, hipocinesia ventricular esquerda e infarto do miocárdio com 4 semanas a 6 meses de evolução.

Pelo menos uma fonte cardíaca de êmbolo deve ser identificada para se firmar o diagnóstico de possível ou provável AVC cardioembólico. Evidência de isquemia cerebral prévia em mais de um território vascular ou de embolia sistêmica reforça o diagnóstico de embolia cardíaca.

Os achados clínicos e de imagem são similares àqueles descritos na aterosclerose de grandes artérias. Porém, os infartos cerebrais com transformação hemorrágica são mais comuns nas embolias de origem cardíaca (Figura 2).

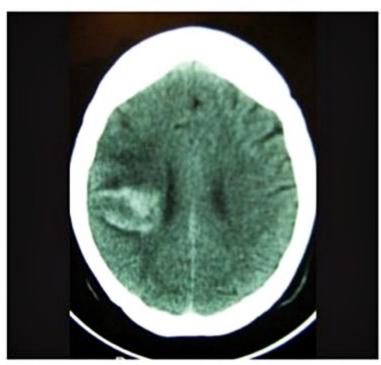


Figura 2. Tomografia computadorizada revelando infarto cardioembólico com transformação hemorrágica.

Oclusão de pequena artéria (lacuna)

Esse subtipo abrange pacientes que apresentam AVC frequentemente denominados infartos lacunares em outras classificações. Tais infartos, pequenos e profundos (menores que 15 mm de diâmetro), têm como substratos principais a lipo-hialinose e lesões microateromatosas acometendo o óstio das artérias perfurantes profundas.

Os infartos lacunares preferencialmente se localizam no território dos ramos lenticuloestriados da artéria cerebral média, dos ramos talamoperfurantes da artéria cerebral posterior e dos ramos paramedianos pontinos da artéria basilar.

O paciente deve exibir uma das cinco clássicas síndromes lacunares, a saber: hemiparesia motora pura, hemiparesia atáxica, AVC sensitivo puro, AVC sensitivo-motor e disartria-mão desajeitada, não podendo, sob nenhuma hipótese, apresentar sinais de disfunção cortical (afasia, apraxia, agnosia e negligência). História de HAS ou DM reforça esse diagnóstico clínico, e o paciente deve ter TC ou RM normais ou com lesão isquêmica relevante no tronco cerebral ou na região subcortical, desde que com diâmetro menor que 15 mm. Potenciais fontes cardioembólicas devem estar ausentes, e a investigação por imagem das grandes artérias extra e intracranianas deve excluir estenose significativa no território arterial correspondente.

AVC de outras etiologias

Esse grupo compreende geralmente adultos jovens com causas incomuns de AVCI, como arteriopatias não ateroscleróticas – dissecções arteriais cervicocefálicas, displasia fibromuscular, doença de moyamoya, vasculites primárias e secundárias do sistema nervoso central, síndrome de Sneddon (associação de AVC e livedo reticular), doença de Fabry (angiokeratoma corporis diffusum) e CADASIL (angiopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia), entre outras afecções –, estados de hipercoagulabilidade e distúrbios hematológicos (síndrome dos anticorpos antifosfolípide, anemia falciforme, deficiência de proteínas C, S e antitrombina III, fator V Leiden, mutação G20210A do gene da protrombina, resistência à proteína C-ativada, entre outras entidades).

As dissecções arteriais são uma das causas mais comuns de infarto cerebral em adultos jovens (idade menor que 45 anos), respondendo por cerca de 20% dos casos nessa faixa etária. A artéria carótida interna cervical é o sítio mais frequentemente envolvido (Figura 3), seguido da artéria vertebral extra e intracraniana, respectivamente. Consideradas espontâneas, as dissecções arteriais costumam se associar a traumas triviais, como durante a prática de atividades esportivas, quando podem ocorrer movimentos cervicais abruptos com estiramento, e após manipulações quiropráticas. As dissecções arteriais parecem resultar de um grupo complexo e heterogêneo de angiopatias que se desenvolvem sob a influência de vários fatores genéticos e ambientais, como infecções respiratórias e contraceptivos orais.

Fontes cardíacas de êmbolo e aterosclerose de grandes artérias devem ser excluídas por meio de exames subsidiários, e a propedêutica armada, mediante testes laboratoriais e exames de imagem, deve revelar uma dessas causas raras de AVC.

AVC de etiologia indeterminada

A causa do AVCI permanece indeterminada em quase um terço dos pacientes, a despeito de extensa investigação realizada em parte deles. Já em outros pacientes, a etiologia do AVC não pode ser definida por causa da investigação insuficiente. Também se encaixam nessa categoria os pacientes com duas ou mais causas potenciais de



Figura 3. Angiografia digital mostrando estenose longa e irregular que se inicia logo acima do bulbo carotídeo (sinal da corda, seta), sugestiva de dissecção arterial.

AVCI, como um paciente com AVCI no território carotídeo, portador de fibrilação atrial associada à estenose carotídea ipsilateral grave.

A frequência relativa de cada subtipo de AVCI exibe variações que dependem das características étnicas, geográficas e socioeconômicas da população estudada. Em um estudo norte-americano¹⁰, os infartos ateroscleróticos de grandes artérias responderam por 18% dos AVCI, sendo acometidas, predominantemente, as artérias extracranianas em 10%, e as intracranianas, em 8%. Embolia cardiogênica ocorreu em 20%, infartos lacunares em 30%, e as causas menos comuns responderam por cerca de 2% dos AVCI. A causa do infarto cerebral permaneceu desconhecida em quase 30% dos pacientes (infartos criptogênicos).

Quadro clínico

O sistema arterial carotídeo (ou anterior) é acometido em cerca de 70% dos casos de AVCI, sendo o território vertebrobasilar (ou posterior) envolvido nos 30% restantes. Sua apresentação clínica vai depender do sítio lesional isquêmico, se hemisférico (dois terços anteriores irrigados pelo sistema carotídeo e um terço posterior pelo sistema vertebrobasilar) ou infratentorial (irrigado pelo sistema vertebrobasilar), este abrangendo estruturas do tronco encefálico e cerebelo.

Adequado conhecimento do território de irrigação das artérias cerebrais é fundamental para o diagnóstico clínico das lesões cerebrais isquêmicas. Convém lembrar, no entanto, que a isquemia frequentemente acomete apenas parte de determinado território arterial pela presença de circulação colateral eficaz. Aliás, circulação colateral adequada pode até prevenir a instalação de lesão isquêmica decorrente de oclusão arterial focal. As síndromes ar-

teriais carotídeas compreendem o acometimento dos seus principais ramos, a saber: oftálmica, coróidea anterior e cerebral anterior e média. As manifestações clínicas mais importantes dessas síndromes são: hemiparesia, hemi-hipoestesia, afasia (hemisfério dominante) e negligência (hemisfério não dominante). Nas síndromes vertebrobasilares, pode ocorrer envolvimento das artérias vertebral, basilar, cerebral posterior e cerebelares posteroinferior, anteroinferior e superior. As principais manifestações são: ataxia, síndrome vestibular, diplopia, hemi-hipoestesia alternada, rebaixamento de nível de consciência.

Ataque isquêmico transitório

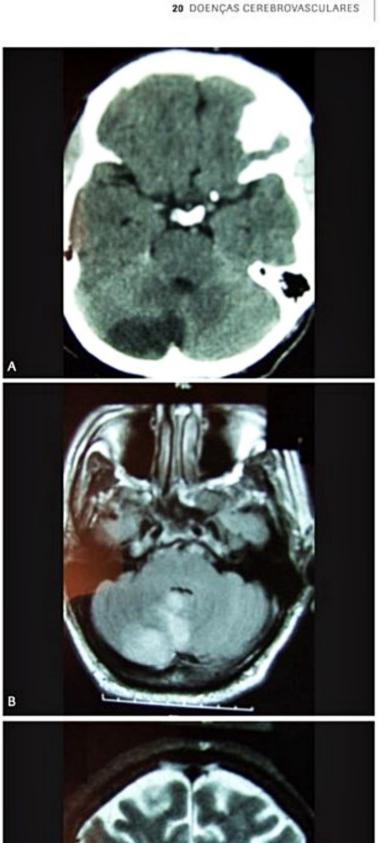
Define-se classicamente o ataque isquêmico transitório (AIT) como um déficit neurológico focal agudo com duração menor que 24 horas, presumivelmente de natureza vascular, e confinado a um território ocular ou do encéfalo irrigado por determinada artéria intracraniana. Quando tal conceito foi formulado, entre as décadas de 1960 e 1970, praticamente não havia exames acurados de neuroimagem (TC/RM) para avaliar a presença ou não de comprometimento lesional isquêmico nos pacientes com AIT, e a escolha das 24 horas de limite para a sua duração foi totalmente arbitrária11. No entanto, com a introdução de novas técnicas de RM, incluindo as sequências com difusão, pôde-se observar que quase 50% dos pacientes com AIT apresentavam lesões sugestivas de isquemia aguda, e metade deles exibia evidência de infarto nos exames subsequentes. Além do mais, o encontro de lesões nas sequências com difusão estava associada a AIT de duração mais prolongada. Assim sendo, mais recentemente foi proposta uma nova definição de AIT, que leva em consideração a ausência de infarto cerebral nos exames de imagem e duração dos sintomas menor que 1 hora, visto que a maioria dos AIT regride em até 1 hora; entre aqueles cujos sintomas duram mais que isso, apenas 15% têm a sintomatologia extinta em até 24 horas12.

Embora há algumas décadas o AIT fosse considerado um processo benigno e o AVC algo muito mais grave, atualmente ambos devem ser igualmente enquadrados no mesmo patamar de sinalização de alerta e de elevado risco, em curto prazo, de sérias complicações isquêmicas, com consequentes taxas significativas de morbidade e mortalidade. Após um AIT, entre 10 e 20% dos pacientes têm AVC em 3 meses, e em quase metade deles o AVC ocorre nas 48 horas após o AIT. Dessa forma, sintomas de isquemia cerebral aguda, transitórios ou persistentes, associados ou não a infarto cerebral, devem ser considerados emergência médica e consequentemente necessitam ser precocemente tratados de acordo com o seu mecanismo etiopatogênico (p. ex., endarterectomia ou angioplastia com stent nos AIT com estenoses carotídeas sintomáticas críticas, anticoagulação nas lesões cardioembólicas de alto risco e antiagregantes plaquetários nas isquemias decorrentes de mecanismos aterotromboembólicos).

Investigação laboratorial

A investigação de um paciente com AVCI, mediante propedêutica armada, pode ser dividida em três fases: básica, complexa e de risco. Os exames básicos, aplicáveis a todo paciente admitido na fase aguda do AVCI, compreendem hemograma, ureia, creatinina, glicemia, eletrólitos, coagulograma, eletrocardiograma (ECG) e TC do crânio sem contraste (Figura 4). A TC do crânio pode ser normal em até 60% dos casos de AVCI, quando realizada nas primeiras horas de instalação do quadro. Pode revelar, também nessa fase, alterações isquêmicas sutis, como perda da diferenciação córtico-subcortical em nível da ínsula, discreto apagamento dos sulcos corticais, perda da definição dos limites do núcleo lentiforme e hiperdensidade na topografia da artéria cerebral média (trombo intraluminal). Na fase complexa, vários exames adicionais podem ser incluídos, à medida que os dados clínicos aventarem a possibilidade de alguma causa subjacente. Por exemplo, em paciente jovem que tenha antecedente de tromboses venosas e abortos de repetição, deve-se proceder à dosagem de anticorpos antifosfolípide (anticoagulante lúpico e anticorpos anticardiolipina). A RM é superior à TC na avaliação de isquemia cerebral aguda e, ao contrário da TC, não emite radiação ionizante (Figura 4). Entretanto, sua disponibilidade, particularmente na fase aguda do AVC, restringe-se a limitado número de hospitais em poucos centros urbanos, seu custo é elevado, e há contraindicações ou restrições, como a presença de marca-passos, clipes metálicos intracranianos ou claustrofobia. A RM constitui técnica preferida para identificar infartos de tronco cerebral e cerebelo, visto que as estruturas da fossa posterior são mal visualizadas na TC. A sequência difusão na RM, aliada ao mapa de coeficiente de difusão aparente (ADC), permite detecção precoce (poucos minutos) da isquemia cerebral, sendo útil para diferenciar lesões agudas de crônicas. O exame do liquor deve ser solicitado quando houver suspeita de vasculite, infecciosa ou não. O ecocardiograma, transtorácico ou transesofágico, deve ser indicado se o quadro clínico ou os exames complementares básicos sugerirem o coração como fonte embólica. O Doppler transcraniano pode ser realizado se houver suspeita clínica de estenose arterial intracraniana e na pesquisa de microêmbolos em pacientes com possível embolia paradoxal, e o dupplex de artérias carótidas e vertebrais continua sendo o exame subsidiário mais importante para selecionar os pacientes que devem ser submetidos à investigação angiográfica, como angiografia por RM e angiotomografia helicoidal, ou mesmo à angiografia digital, esta fazendo parte da investigação denominada invasiva ou de risco.

Quanto à angiografia cerebral, é importante salientar que tal exame está associado a risco de 1% de AVC ou óbito, ocorrendo tais complicações com maior frequência em pacientes idosos e com severo comprometimento vascular cerebral e coronariano. Tanto a angiografia por



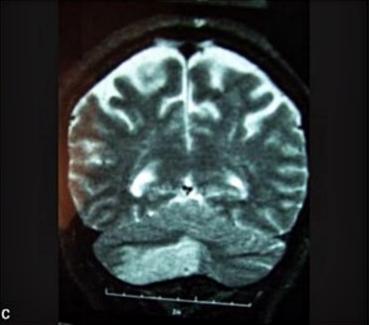


Figura 4. Tomografia computadorizada (A) e ressonância magnética (B, C) mostrando infarto isquêmico no território de irrigação da artéria cerebelar posteroinferior direita.

RM como a angiotomografia helicoidal vêm substituindo gradativamente a angiografia digital, firmando-se ambas como exames não invasivos apropriados para subsidiar a indicação de endarterectomia carotídea ou angioplastia carotídea ou vertebrobasilar.

Condutas na fase aguda do AVCI

A partir da comprovação, há 2 décadas, dos benefícios da trombólise endovenosa no tratamento do AVCI agudo, desde que com janela terapêutica de até 4,5 horas, deve-se considerar a doença cerebrovascular isquêmica uma emergência médica plenamente tratável, necessitando, dessa forma, de cuidados imediatos e intensivos à semelhança do que ocorre com as síndromes coronarianas agudas.

Paralelamente, vários estudos demonstraram que pacientes admitidos em centros estruturados para o tratamento específico do AVC, as assim denominadas unidades de AVC, ou stroke units, tiveram menor taxa de caso-fatalidade e melhor evolução clínica¹³. Assim sendo, é extremamente importante que pacientes com suspeita clínica de AVC sejam rapidamente encaminhados a serviços médicos de emergência que possuam equipes e estrutura especialmente preparadas para atender pacientes com doença cerebrovascular aguda.

Cuidados clínicos

Na sala de emergência, deve-se inicialmente monitorar as funções vitais e corrigir possíveis deficiências circulatórias e de oxigenação tecidual. A grande maioria dos pacientes não necessita receber agudamente medicações anti-hipertensivas, pois há acentuada tendência à redução progressiva e espontânea da pressão arterial (PA) nos primeiros dias após o AVC. Como pode ocorrer piora neurológica por causa da resposta hipotensora excessiva, a utilização cautelosa de drogas anti--hipertensivas por via parenteral está indicada somente em pacientes com HAS severa (PA sistólica > 220 mmHg ou diastólica > 120 mmHg ou PA média > 130 mmHg). Betabloqueadores por via endovenosa (metoprolol ou labetalol), enalaprilate e nitroprussiato de sódio são as drogas de eleição14. Nos pacientes hipertensos sem indicação de tratamento parenteral, deve-se introduzir terapêutica por via oral, após 24 a 48 horas, dando-se preferência a inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), bloqueadores de receptor da angiotensina II e betabloqueadores. Drogas que possam causar queda brusca e imprevisível da PA, como os bloqueadores de canal de cálcio (nifedipina) por via sublingual e os diuréticos de alça, devem ser evitadas.

Em situações de hipoperfusão cerebral, a hiperglicemia favorece a glicólise anaeróbica com consequente produção de lactato e desencadeamento de acidose tecidual, ocorrendo também a liberação de aminoácidos excitatórios, culminando assim com maior extensão da lesão neuronal isquêmica. Como a hiperglicemia está associada à má evolução clínica no infarto cerebral agudo¹⁵, recomenda-se evitar soluções parenterais de glicose, devendo ser utilizadas soluções cristaloides para a reposição volêmica. A glicemia deve ser estritamente monitorizada, e a insulina regular deve ser utilizada se os níveis glicêmicos excederem 180 mg%.

A hipertermia, que favorece também o desenvolvimento de acidose lática e consequente aceleração da morte neuronal, pode contribuir para o aumento da área isquêmica e a piora do quadro neurológico¹⁶. Dessa forma, recomendam-se o controle da temperatura a curtos intervalos e a utilização imediata de antipiréticos e compressas frias em casos de elevação da temperatura corpórea.

Em suma, recomenda-se evitar, na fase aguda do AVC, a hipotensão, a hiperglicemia e a hipertermia (regra dos três H no AVC agudo).

Tratamento trombolítico

O ativador do plasminogênio tecidual (rt-PA) endovenoso é o único agente farmacológico com eficácia comprovada na melhora funcional de pacientes com AVCI agudo, tendo sido utilizado até há pouco tempo com janela terapêutica de 3 horas¹. Em setembro de 2008, os resultados do estudo multicêntrico europeu ECASS III permitiram alongar essa janela para 4 horas e meia53. Porém, é importante ressalvar que tal terapêutica deve ser realizada o mais rapidamente possível, visto que melhores resultados são obtidos naqueles pacientes tratados mais precocemente. O rt-PA (alteplase) deve ser administrado a 0,9 mg/kg, sendo 10% em bolus e o restante em 60 minutos mediante bomba de infusão. Enfatize-se que tal terapia somente deve ser utilizada sob supervisão de um profissional com experiência no manejo de doenças cerebrovasculares e numa unidade de terapia intensiva neurológica ou unidade de AVC. Também é crucial que haja experiência na avaliação da TC de crânio de emergência. Drogas anticoagulantes e antiagregantes plaquetárias não devem ser prescritas nas 24 horas que se seguem à trombólise. Estrita aderência aos critérios de inclusão e exclusão é primordial para o sucesso dessa terapêutica (Quadro 2).

Quadro 2. Critérios de inclusão e exclusão no tratamento do AVCI com rt-PA intravenoso

Critérios de inclusão

- Até 4,5 horas de instalação do quadro isquêmico. Se os sintomas forem notados ao acordar, considerar como início o último horário em que o paciente estava assintomático antes de se deitar
- Déficit neurológico mensurável à escala de AVC do National Institutes of Health (NIHSS > 3). Exceção: pontuação baixa, porém sintomatologia eloquente (afasia e hemianopsia)
- A TC de crânio não deve revelar hemorragia, efeito de massa, edema ou sinais precoces de isquemia em mais que um terço do território da artéria cerebral média

(continua)

Quadro 2. Critérios de inclusão e exclusão no tratamento do AVCI com rt-PA intravenoso (continuação)

Critérios de exclusão

- 1. AVC ou trauma craniano grave nos últimos 3 meses
- 2. Cirurgia de grande porte nos últimos 14 dias
- 3. História de hemorragia intracraniana
- 4. Hemorragia digestiva ou do trato urinário nos últimos 21 dias
- 5. Punção liquórica nos últimos 7 dias
- 6. AVC com rápida melhora neurológica
- 7. PA sistólica > 185 mmHg ou PA diastólica > 110 mmHg
- 8. Crise convulsiva inaugurando o quadro clínico
- 9. Sintomas sugestivos de hemorragia meníngea
- 10. Infarto recente do miocárdio
- 11. Uso de anticoagulante oral ou INR > 1,7
- 12. Uso de heparina nas últimas 48 horas e TTPA > 1,5 × controle
- 13. Plaquetas < 100.000/mm3
- 14. Glicemia < 50 mg% ou > 400 mg%
- 15. Gravidez

O controle pressórico se reveste de especial importância no tratamento trombolítico, visando minimizar complicações de natureza hemorrágica. Quando a PA sistólica estiver entre 185 e 225 mmHg ou a diastólica se situar entre 110 e 140 mmHg, em duas medidas com intervalo de 5 minutos, preconiza-se administrar metoprolol endovenoso, inicialmente 5 mg em 3 minutos, até o máximo de 20 mg. Registre-se que a literatura recomenda, como drogas de primeira linha, o labetalol e a nicardipina, não disponíveis no mercado brasileiro. Nas situações em que a PA sistólica ultrapassar 230 mmHg ou a diastólica exceder 140 mmHg, indica-se nitroprussiato de sódio endovenoso (de 0,5 a 10 mcg/kg/minuto). Uma vez iniciada a infusão da droga fibrinolítica, deve-se monitorar a PA a cada 15 minutos nas 2 primeiras horas, a cada 30 minutos nas 6 horas seguintes, e a cada hora até se completarem 24 horas da terapêutica, combatendo-se rigorosamente níveis pressóricos acima de 180 × 105 mmHg.

A utilização de trombolítico por via intra-arterial (rt-PA, uroquinase ou prouroquinase) pode ser considerada em casos selecionados, com janela terapêutica de 6 horas, particularmente naqueles desencadeados por procedimentos endovasculares ou angiográficos (cateterismo cardíaco ou angiografia/angioplastia cerebral), quando já se dispõe da artéria cateterizada no momento da ocorrência do AVC¹⁷. Ao contrário da terapêutica trombolítica endovenosa, o tratamento intra-arterial exige disponibilidade imediata de equipe e instrumental de neurorradiologia intervencionista, tornando-se assim de difícil realização prática rotineira.

Estudos controlados recentes evidenciaram beneficio da trombectomia mecânica com stent recuperável ("Solitaire")em pacientes com oclusão proximal da circulação anterior e janela terapêutica de 6 horas, associada ou não a tratamento trombolítico padrão¹⁸. Não há evidências, até o presente momento, que indiquem o uso de corticosteroides, hemodiluição, vasodilatadores, bloqueadores de canal de cálcio, hipotermia ou outros neuroprotetores no tratamento da lesão cerebral isquêmica aguda.

Terapêutica antitrombótica

Cerca de 20% dos pacientes com infarto cerebral exibem piora do quadro neurológico nas primeiras 24 horas, e, deles, número não desprezível ocorre em consequência de trombose progressiva da artéria acometida. Além do mais, em nosso meio, cerca de um quarto dos AVCI tem mecanismo cardioembólico, com risco relativamente elevado de recorrência precoce, sobretudo naqueles pacientes portadores de fontes cardíacas de alto risco.

Embora não haja evidências científicas de sua eficácia na fase aguda do AVCI, preconizamos tratamento anticoagulante a esse grupo de pacientes, inicialmente com heparina endovenosa ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) e a seguir com varfarina, desde que sangramento intracraniano seja excluído por meio da TC. Pacientes com infartos cerebrais extensos não devem receber anticoagulação plena por cerca de 1 semana, por causa do risco elevado de transformação hemorrágica dessas lesões. Pacientes com dissecção arterial cervicocefálica e trombofilias também são candidatos à terapêutica anticoagulante.

Nos demais pacientes com AVCI, de mecanismo aterotromboembólico de pequenas ou grandes artérias, sem indicação de anticoagulação, deve-se administrar antiagregante plaquetário, de preferência o ácido acetilsalicílico na dose diária de 100 a 300 mg.

Causas de deterioração clínica

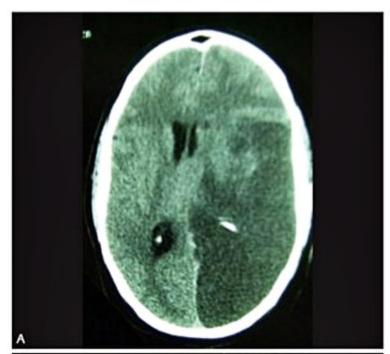
A piora clínica do paciente com AVC agudo nem sempre é decorrente de trombose progressiva, embolia recorrente ou edema secundário ao infarto cerebral. Várias outras causas devem ser consideradas, como pneumonia e tromboembolismo pulmonar. A identificação e a correção do fator causador da deterioração clínica do paciente, assim como a tomada de medidas profiláticas, devem ser feitas o mais rapidamente possível. Entre as medidas profiláticas, destacam-se fisioterapia e mobilização precoces, fonoterapia, medicações protetoras gástricas, uso de meias elásticas e heparinas de baixo peso molecular para prevenção de trombose venosa profunda e tromboembolia pulmonar.

Cirurgia descompressiva

Lesões isquêmicas hemisféricas maciças com volumoso edema cerebral e grande efeito de massa, também denominadas infartos malignos da artéria cerebral média (ACM), ocorrem em 1 a 10% dos pacientes com infarto cerebral supratentorial. O edema cerebral sintomático geralmente se manifesta entre o 2º e 5º dias após a instalação do AVCI. O prognóstico desses pacientes é bastante reservado, com taxas de mortalidade entre 70 e 80%, mesmo com medidas clínicas destinadas a combater o edema cerebral e a hipertensão intracraniana (HIC), como hiperventilação, sedação, terapia osmótica e coma barbitúrico.

Estudos controlados evidenciaram beneficio da craniectomia descompressiva precoce (Figura 5), realizada até 48 horas da instalação do AVC, em pacientes com infarto maligno da ACM. A cirurgia propiciou redução significativa da mortalidade e maior número de pacientes com evolução funcional favorável¹⁹.

Infartos cerebelares extensos frequentemente cursam com compressão do IV ventrículo e hidrocefalia obstrutiva. Nesses casos, há indicação cirúrgica precoce, antes da ocorrência de herniação e consequente agravamento do quadro clínico. Preconiza-se craniectomia de fossa posterior associada à derivação ventricular externa.



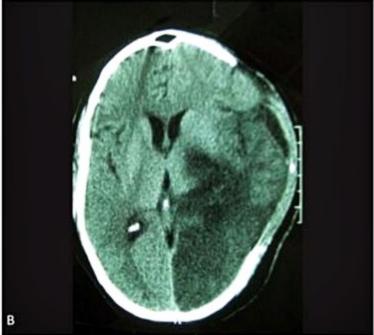


Figura 5. Tomografia computadorizada revelando infarto maligno da artéria cerebral média associado a infarto da artéria cerebral posterior. Pré-operatório à esquerda e pós-operatório à direita.

Tratamento profilático

O Quadro 3 mostra as principais medidas de prevenção secundária no AVCI.

Quadro 3. Terapêutica profilática secundária no AVCI

- 1. Combate a fatores de risco vascular
- 2. Antiagregantes plaquetários
- 3. Anticoagulantes
- 4. Endarterectomia de carótida
- 5. Angioplastia com stent

Antiagregantes plaquetários

Medicações que inibem a agregação plaquetária são comprovadamente eficazes na prevenção da trombose arterial e da embolia arterioarterial, reduzindo em cerca de 25% a taxa de recorrência do AVCI²⁷.

A aspirina foi a primeira medicação antiplaquetária que se mostrou eficaz na prevenção secundária do AVCI, mantendo-se ainda como droga de primeira linha em razão de seu favorável perfil custo-benefício. Seu mecanismo de ação envolve o bloqueio total e permanente da cicloxigenase, levando à inibição da síntese de tromboxano A₂ a partir do ácido araquidônico. Como esse bloqueio é irreversível, tal efeito antiagregante persiste por cerca de 10 dias, equivalente à meia-vida das plaquetas. Embora a aspirina tenha sido inicialmente testada com doses elevadas, 1.300 mg/dia, estudos subsequentes indicaram que doses menores, entre 30 e 325 mg/dia, são igualmente benéficas²⁸. Em nosso serviço, preconizamos o emprego de dose diária entre 100 e 300 mg.

A ticlopidina, antiagregante plaquetário que inibe a exposição, induzida pelo ADP, do sítio de ligação do fibrinogênio no complexo glicoproteico IIb-IIIa, tem eficácia ligeiramente superior à aspirina, porém seu custo é maior, exige duas tomadas diárias e requer monitorização do hemograma, pois neutropenia grave foi observada, além de casos de púrpura trombocitopênica trombótica, alguns fatais.

Em 1996, o estudo CAPRIE mostrou que o clopidogrel, uma nova tienopiridina com estrutura similar à da ticlopidina, tinha eficácia semelhante à da aspirina, porém apresentava menor gama de efeitos colaterais que a ticlopidina, particularmente aqueles de natureza hematológica²⁹.

Também em 1996, o estudo ESPS-2 revelou que a associação de dipiridamol, droga inibidora da fosfodiesterase, à aspirina foi eficaz na prevenção secundária do AVCI, com resultados praticamente superponíveis aos obtidos com a ticlopidina e o clopidogrel³⁰. O dipiridamol, na dose diária de 400 mg, por meio de uma formulação com liberação modificada e meia-vida de 10 horas (ainda não disponível no Brasil), associado a 50 mg de aspirina, reduziu o risco relativo de AVC ou morte vascular em 13%, quando comparado com a aspirina isoladamente. Não há, até o presente, evidências fortes que favoreçam a associação de antiagregantes plaquetários na prevenção secundária do AVCI, de forma ampla. Porém, no recente estudo CHANCE³¹, pacientes chineses com AVCI minor ou AIT apresentaram redução significativa da recorrência de eventos cerebrovasculares, sem aumento de complicações hemorrágicas, quando foram tratados nas primeiras 24 horas, durante 3 semanas, com aspirina associada ao clopidogrel, quando comparados com pacientes tratados apenas com aspirina. Não sabemos se tal efeito será reproduzido em populações não chinesas. Enquanto mais estudos são aguardados, considera-se possível instituir dupla antiagregação em pacientes com AVCI minor ou AIT nas primeiras 24 horas após o evento, durante 21 dias.

Habitualmente, apenas utilizamos dupla antiagregação com AAS e clopidogrel quando da realização de angioplastia com instalação de stent. Nesse caso, tais drogas são conjuntamente administradas antes e por 30 dias após o procedimento. Após esse período, somente um antiagregante plaquetário é mantido.

Anticoagulantes

Pacientes com fonte cardíaca de alto risco embólico, particularmente aqueles com FA crônica, devem ser submetidos à anticoagulação com varfarina ou novos anticoagulantes orais (dabigatrana, rivaroxabana ou apixabana). Outras indicações eventuais de tratamento com varfarina na prevenção secundária do AVC são: estados de hipercoagulabilidade (p. ex., síndrome de Sneddon com anticorpos antifosfolípide) e dissecção arterial cervicocefálica. Embora não haja ensaios clínicos aleatorizados que comprovem a eficácia da anticoagulação nesses casos, essa conduta é frequentemente adotada, com base em estudos observacionais.

Endarterectomia de carótida

Em 1991, os estudos North American Symptomatic Endarterectomy Trial (NASCET)³² e European Carotid Surgery Trial (ECST)³³ comprovaram a eficácia da endarterectomia carotídea em situações de estenose severa, entre 70 e 99%, na prevenção de AVC severo ou fatal, em pacientes com evento isquêmico carotídeo recente (AVC com pequena sequela, AlT, amaurose fugaz ou infarto retiniano).

Quanto aos pacientes sintomáticos portadores de estenose carotídea moderada (50-69%), o beneficio da cirurgia é mais modesto, desde que o risco cirúrgico e da angiografia permaneça abaixo de 6%. Nesses casos, parece que os maiores beneficios ocorrem em homens com manifestações isquêmicas hemisféricas recentes.

A indicação de endarterectomia de carótida em pacientes assintomáticos é mais controversa. Embora validada em um estudo randomizado para estenoses acima de 60% e baixo risco cirúrgico e angiográfico (< 3%)³⁴, acredita-se que a sua indicação deva ser cuidadosamente individualizada, visto que o risco de AVC nessa população assintomática é baixo, e portanto o seu perfil riscobenefício não favorece a terapêutica cirúrgica.

Angioplastia com stent

Progressos consideráveis ocorreram na última década com procedimentos endovasculares para o tratamento da doença arterial aterosclerótica extra e intracraniana. São procedimentos menos invasivos que a cirurgia, particularmente indicados naqueles pacientes portadores de comorbidades severas e alto risco cirúrgico e anestésico³⁵. Um estudo comparativo recente também evidenciou que, em pacientes com estenose carotídea grave, sintomáticos e assintomáticos, portadores de comorbidades clínicas significativas, a angioplastia com *stent*, aliada a sistemas de proteção distal, não foi inferior à endarterectomia carotídea no que se refere a risco cardiovascular grave³⁶.

Hemorragia cerebral intraparenquimatosa

A hemorragia cerebral intraparenquimatosa (HIP) apresenta elevada morbidade e mortalidade: mais que um terço dos pacientes morre em 30 dias e apenas um quinto recupera independência funcional após 6 meses. Casuísticas internacionais apontam os AVCH como responsáveis por cerca de 10 a 20% de todos os AVC³⁷.

Etiopatogenia

Os mecanismos da HIP são múltiplos. A HAS se destaca como o seu principal fator etiológico, sendo responsável pela maioria dos casos de HIP. Em adultos jovens, especial atenção deve ser dada às malformações vasculares (aneurismas, malformações arteriovenosas e angiomas cavernosos) e ao uso de drogas (lícitas e ilícitas), ao passo que a HAS predomina como fator causal em pacientes entre 50 e 70 anos de idade. Em indivíduos idosos não hipertensos, a angiopatia amiloide cerebral constitui causa comum de HIP de localização lobar.

As HIP hipertensivas são mais frequentemente localizadas na profundidade dos hemisférios cerebrais, sendo mais comuns no putâmen e tálamo, podendo também exibir topografia lobar, cerebelar, pontina e no núcleo caudado. Surgem da ruptura de pequenas artérias perfurantes, de 50 a 200 mc de diâmetro, alvos de um processo degenerativo de sua parede denominado lipo-hialinose, caracterizado por depósito subintimal rico em lípides, descrito por Fisher em 1971, e microaneurismas descritos inicialmente por Charcot e Bouchard em 186838. O período de sangramento na HIP hipertensiva pode ser breve e autolimitado, durando alguns minutos. No entanto, em mais de um terço dos pacientes, o volume do hematoma pode aumentar dramaticamente nas 3 horas iniciais, com consequente deterioração clínica e aumento da morbidade e mortalidade.

Quadro clínico

Na HIP, as manifestações clínicas podem ser divididas em duas vertentes: uma sinalizando os efeitos da HIC aguda (cefaleia, vômitos e rebaixamento do nível de consciência) e outra específica ao sítio de sangramento. O volume do hematoma se correlaciona diretamente com a intensidade e a gravidade do quadro clínico, determinando maior morbidade e mortalidade. Ao contrário do AVCI, em que, habitualmente, o comprometimento neurológico é máximo na sua instalação, no AVCH é comum a progressão, no curso de algumas horas, dos déficits neurológicos focais e da sintomatologia de HIC.

Nas hemorragias talâmicas e do núcleo caudado, observa-se, com frequência, extensão do sangramento para o sistema ventricular, assim como nos hematomas extensos putaminais e lobares. Deve-se estar atento, na hemorragia talâmica principalmente, para deterioração clínica abrupta causada por hidrocefalia como resultado de obstrução do aqueduto de Sylvius por coágulo intraventricular.

O edema cerebral ao redor do hematoma, do tipo vasogênico, tem seu pico de ocorrência entre 24 e 48 horas após o evento agudo, mas sua correlação com a deterioração clínica do paciente é motivo de controvérsia³⁹⁻⁴⁰.

Má evolução clínica, com alta taxa de mortalidade, está correlacionada a hematomas volumosos, baixo escore na escala de coma de Glasgow (GCS) e presença de hemorragia intraventricular na TC de admissão.

Exames complementares

A TC do crânio é essencial para a confirmação diagnóstica do AVCH, além de avaliar a sua extensão para o sistema ventricular e ocorrência de hidrocefalia (Figura 6). Repeti-la poucas horas após, se houver piora do quadro neurológico, pode revelar grande incremento do volume do hematoma.

A RM pouco acrescenta à TC na HIP hipertensiva. No entanto, em casos atípicos, como hemorragias lobares em adultos jovens, pode detectar angiomas cavernosos ou malformações arteriovenosas. Tumores intracra-

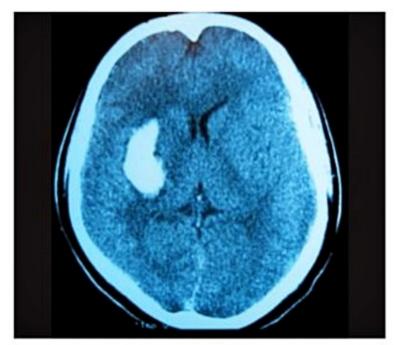


Figura 6. Tomografia computadorizada mostrando hemorragia putaminal direita.

nianos também podem ser diagnosticados, sobretudo quando há edema e efeito de massa desproporcionais ao sangramento.

A angiografia cerebral está indicada nos pacientes com suspeita de sangramento por aneurismas saculares e malformações arteriovenosas. Mais raramente, o diagnóstico de vasculite pode ser sugerido na angiografia pela presença de estenoses e dilatações arteriais intercaladas.

Tratamento

No tratamento da HIP, três aspectos devem ser considerados: cuidados gerais, tratamento da HIC e tratamento cirúrgico⁴⁰.

Cuidados gerais

À admissão em serviços de emergência, o paciente deve ter seus sinais vitais avaliados e prontamente estabilizados. Ênfase deve ser direcionada à proteção das vias aéreas em pacientes com alteração do sensório: se o escore da GCS for igual ou menor que 8, entubação orotraqueal deve ser realizada de imediato. Nem sempre uma boa saturação de oxigênio é suficiente, pois a hipercapnia pode exacerbar a HIC.

A PA deve ser controlada agressivamente, e tanto a hipertensão quanto a hipotensão arterial devem ser evitadas. A redução da PA sistólica para níveis abaixo de 140 mmHg mostrou-se segura. A exemplo do que se preconiza nas lesões cerebrais isquêmicas, recomenda-se combate rigoroso à hipertermia e hiperglicemia.

Nos casos de hemorragia cerebral induzida pela heparina, deve-se reverter a anticoagulação com sulfato de protamina, e a anticoagulação com varfarina pode ser revertida pela administração de concentrado de complexo protrombínico ou plasma fresco congelado associado à vitamina K.

O manitol (de 0,25 a 1 g/kg em infusão rápida a cada 4 horas), a hiperventilação (PaCO₂ entre 30 e 35 mmHg) e a analgesia aliada à sedação (morfina ou alfentanil com midazolam ou propofol ou etomidato) podem ser utilizados em casos de deterioração neurológica com risco de herniação iminente. Podem ser indicados corticosteroides somente nos casos que apresentem hemorragia intraventricular ou subaracnoide associadas. A sua utilização indiscriminada eleva a taxa de complicações sistêmicas e infecciosas. Caso essas medidas não surtam efeito, podese utilizar coma barbitúrico induzido com drogas de curta ação, como o tiopental.

Nas hidrocefalias obstrutivas agudas, indica-se derivação ventricular externa.

Tratamento cirúrgico

Na hemorragia cerebelar, a consideração de cirurgia de emergência (craniectomia de fossa posterior) deve ser colocada em primeiro plano. Indica-se cirurgia se a hemorragia cerebelar tiver diâmetro maior que 3 cm, se houver hidrocefalia ou obliteração da cisterna quadrigêmea, ou naqueles pacientes que evoluem com deterioração clínica.

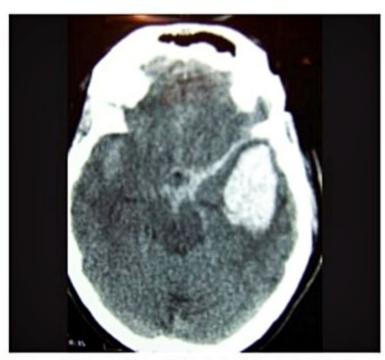


Figura 7. Tomografia computadorizada evidenciando HSA e hematoma temporal decorrente de ruptura de aneurisma da artéria cerebral média.

Indica-se também craniotomia para drenagem do hematoma naqueles pacientes com hemorragias lobares volumosas que apresentem deterioração clínica, particularmente do nível de consciência, ou grande efeito de massa na TC, sobretudo se o hematoma for temporal, pelo risco maior de herniação uncal.

Outra indicação cirúrgica diz respeito às hemorragias associadas a aneurisma sacular, malformação arteriovenosa ou angioma cavernoso.

A drenagem estereotáxica do hematoma, com instilação local de droga fibrinolítica (rt-PA ou urokinase), sob anestesia local e guiada por TC, constitui técnica interessante, porém necessita de comprovação de sua eficácia mediante estudos randomizados e controlados. A utilização do fator VII ativado recombinante na fase hiperaguda do AVCH, com o intuito de limitar a expansão do hematoma, não se mostrou eficaz⁴¹.

Hemorragia subaracnoide

A HSA pode ser classificada em dois tipos: a mais frequente, traumática, que não será aqui abordada, e espontânea, forma que compreende cerca de 10% de todos os AVC. Seu principal fator etiológico, que ocorre em aproximadamente 80% dos casos, é a ruptura de aneurisma intracraniano (AIC), situação associada a elevadas taxas de morbidade e mortalidade⁴². Nesse caso, cerca de 10% dos pacientes morrem antes de receber cuidados médicos. A taxa de mortalidade pode atingir 40% em uma semana, e cerca de 50% dos pacientes falecem em 6 meses. A idade média dos pacientes com HSA decorrente de ruptura de AIC oscila entre 50 e 55 anos, as mulheres são mais frequentemente acometidas que os homens (1,6:1), e pacientes negros têm risco maior que os brancos. Seus

fatores de risco mais importantes são: tabagismo, HAS, etilismo e história familiar de HSA.

O aneurisma sacular ou congênito compreende cerca de 90% de todos os AIC e se localiza preferencialmente no nível das bifurcações das grandes artérias intracranianas, sobretudo no polígono de Willis. Há controvérsias no que se refere à sua etiopatogenia: para o desenvolvimento do aneurisma sacular parece que vários fatores interagem, desde a aterosclerose e a hipertensão arterial até predisposição congênita a alterações da lâmina elástica interna das artérias intracranianas que levariam à fragilização de sua parede com consequente formação aneurismática.

Entre outras causas menos comuns de HSA espontânea, pode-se citar as malformações arteriovenosas (cerebrais e espinais), angiomas, discrasias sanguíneas, uso de drogas (cocaína, crack e anfetaminas), tumores intracranianos, TVC, dissecções arteriais intracranianas e angiites. Compreendendo cerca de 5% de todas as hemorragias meníngeas, a HSA perimesencefálica isolada deve ser mencionada por apresentar evolução clínica relativamente benigna, bom prognóstico e baixo índice de recorrência⁴³.

Quadro clínico

O paciente com HSA decorrente de ruptura de AIC costuma exibir apresentação clínica bastante característica, como cefaleia intensa de instalação ictal (muitas vezes descrita como a pior dor de cabeça de sua vida), dor cervical, náuseas, vômitos, fotofobia e perda da consciência, esta ocorrendo em cerca de metade dos pacientes. O exame físico pode revelar sinais de irritação meníngea, hemorragias retinianas, comprometimento do nível de consciência e, eventualmente, sinais neurológicos focais. Entre os déficits neurológicos focais, os mais característicos são paralisia do nervo oculomotor nos aneurismas da artéria comunicante posterior e paralisia do nervo abducente na síndrome de hipertensão intracraniana. A cefaleia pode ser o único sintoma na HSA, ocorrendo isoladamente em até 40% dos casos, podendo regredir completamente em minutos ou horas (cefaleia sentinela). A identificação dessa cefaleia é importante, pois HSA muito mais severa pode recorrer 2 a 3 semanas depois, causando elevados índices de morbidade e mortalidade.

Mau prognóstico está associado à depressão do nível de consciência à admissão hospitalar, à idade avançada e à quantidade de sangue visualizada na TC inicial.

As escalas clínicas de Hunt e Hess⁴⁴ e da World Federation of Neurological Surgeons (WFNS)⁴⁵ são as mais conhecidas e utilizadas na prática diária. Têm boa correlação prognóstica e são úteis para determinar a indicação e o momento adequado da realização de tratamento cirúrgico ou endovascular.

Diagnóstico

Diante da suspeita clínica de HSA, a TC deve ser o exame subsidiário de escolha para confirmá-la. Tomógra-

fos de boa qualidade podem detectar sangue no espaço subaracnoide em 100% dos pacientes com início dos sintomas até 12 horas, e em 93% dos casos com até 24 horas de início dos sintomas. Além do sangramento subaracnoide, a TC também pode revelar hidrocefalia, hematoma intraparenquimatoso e edema cerebral. Em razão do rápido clareamento do sangue no espaço subaracnoide, a sensibilidade da TC de crânio na HSA cai a 50% em 1 semana.

O exame do LCR deve ser indicado em todo paciente com quadro clínico sugestivo de HSA que tenha feito TC do crânio com resultado duvidoso ou negativo. A seguir, a angiografia cerebral por subtração digital deve ser realizada (Figura 8). Minucioso exame de todos os vasos intracranianos deve acompanhar a angiografia cerebral, visto que 15% dos pacientes têm aneurismas múltiplos. Embora a angiografia cerebral seja considerada padrão-ouro para a detecção de aneurismas intracranianos, a angiografia por TC vem ganhando espaço cada vez maior por ser menos invasiva, podendo chegar a apresentar sensibilidade e especificidade comparáveis à angiografia cerebral⁴⁶. Caso a angiografia cerebral tenha resultado negativo, recomenda-se repeti-la após um período de 1 a 6 semanas.

Sinais de isquemia miocárdica, decorrentes do aumento de catecolaminas circulantes em resposta à HSA, são observados em cerca de 25% dos pacientes. Nesses casos, o ECG pode revelar alterações inespecíficas do segmento ST e da onda T, segmento QRS prolongado, aumento do intervalo QT e ondas U. As enzimas cardíacas (CK-MB e troponina) estão elevadas em aproximadamente um terço dos pacientes, e disfunção ventricular esquerda pode ocorrer. No entanto, tais manifestações cardíacas costumam ser transitórias, sendo rara a instalação de lesão miocárdica permanente⁴⁷.



Figura 8. Angiografia digital exibindo aneurisma na bifurcação da artéria cerebral média (seta).

Tratamento

Pacientes com HSA devem ser prioritariamente atendidos em serviços médicos de emergência, visando inicialmente estabilizar suas funções respiratória, cardiovascular e hemodinâmica. A seguir, devem ser internados de preferência em unidade neurológica de tratamento intensivo, visando à prevenção do ressangramento e do vasoespasmo, ao tratamento de outras complicações clínicas e neurológicas e à programação de terapêutica cirúrgica ou endovascular do AIC.

Analgesia com paracetamol e codeína deve ser utilizada na maioria dos pacientes, assim como é recomendável
proceder a rigoroso controle da PA; uma vez tratado o aneurisma, a hipertensão induzida pode fazer parte da terapêutica hiperdinâmica, visando ao controle do vasoespasmo
cerebral. Associadas a mau prognóstico, tanto a hipertermia quanto a hiperglicemia devem ser vigorosamente combatidas. O nimodipino, ao reduzir o risco de complicações
isquêmicas, deve ser utilizado, por via oral, na dose de 60
mg 4/4 horas durante 3 semanas. Utilizamos a fenitoína
(3-5 mg/kg/dia, VO ou EV, após dose de ataque de 18 mg/
kg) para a profilaxia primária e secundária de convulsões
e crises epilépticas não convulsivas, assim como a dexametasona, visando reduzir a reação inflamatória induzida pelo
sangramento meníngeo/ventricular.

Quanto ao tratamento do aneurisma propriamente dito, aconselha-se terapêutica precoce para prevenir o ressangramento, seja por meio de clipagem neurocirúrgica microvascular seja por tratamento endovascular com molas destacáveis⁴⁸⁻⁴⁹.

Complicações

O vasoespasmo cerebral geralmente ocorre entre 3 e 12 dias após o sangramento, e a quantidade de sangue visualizada na TC de crânio é o melhor parâmetro para prevê-lo. A escala de graduação tomográfica de Fisher é bastante utilizada para correlacionar a quantidade de sangue visualizada na TC com o risco de ocorrência de vasoespasmo sintomático, tendo bastante sensibilidade para tal⁴⁹. O Doppler transcraniano deve ser realizado frequentemente para o seu diagnóstico e monitoramento (a cada 2 dias ou mesmo diariamente).

O ressangramento, causa de altas taxas de morbidade e mortalidade, pode ser evitado com a terapêutica precoce do aneurisma, visto que tal condição ocorre mais frequentemente nos primeiros dias da hemorragia: 4% no primeiro dia e 1,5% por dia nas duas primeiras semanas. Hidrocefalia sintomática deve ser tratada com derivação ventricular externa ou mesmo derivação ventricular permanente.

Trombose venosa cerebral

Ao contrário do que ocorre no AVC, pacientes com trombose venosa cerebral (TVC) geralmente são adultos jovens ou mesmo crianças. As mulheres são mais acometidas, numa proporção de 3:1, e sua incidência anual atinge 3 a 4 casos por milhão na população geral, podendo chegar a 7 por milhão na população pediátrica⁵⁰.

Etiologia

A TVC pode ser séptica ou asséptica. Atualmente as formas assépticas nitidamente predominam sobre as tromboflebites, podendo acometer tanto os seios venosos durais quanto os sistemas venosos superficial e profundo. Envolvimento de múltiplas veias e seios venosos é a regra, ocorrendo em cerca de três quartos dos pacientes com TVC, e os sítios venosos mais frequentemente acometidos são os seios sagital superior e transverso⁵¹.

Cerca de 20% dos casos de TVC não têm causa definida, e cerca de 70% dos pacientes com definição etiológica apresentam estados protrombóticos, que podem ser primários ou, com maior frequência, secundários a gravidez e puerpério, doenças sistêmicas ou hematológicas, ou a uso de drogas⁵¹.

Quadro clínico

Ao contrário do que se observa no AVC, a instalação dos sintomas na TVC é mais frequentemente gradual que súbita, podendo ocorrer apresentações agudas, subagudas ou mesmo crônicas. Cefaleia é o sintoma mais comum e está presente em pelo menos 90% dos casos.

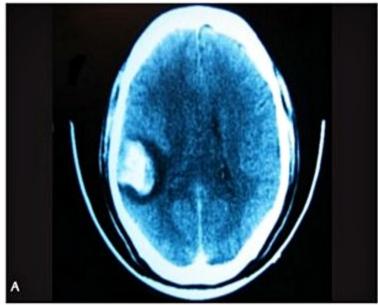
As formas de apresentação clínica na TVC são bastante variadas. A maioria dos pacientes exibe sintomatologia focal (75%), caracterizada por déficits neurológicos focais, crises epilépticas parciais com sintomatologia elementar ou complexa, com ou sem generalização, associadas ou não a alteração do nível de consciência ou a sintomas de HIC. Síndrome de HIC isolada, simulando pseudotumor cerebral, pode ocorrer em até 40% dos pacientes⁵⁰.

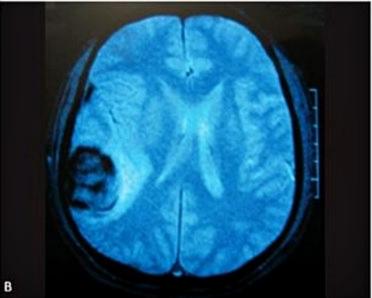
Diagnóstico/exames complementares

Em razão de seu polimorfismo clínico, a TVC deve provocar alto grau de suspeita clínica em grande número de processos neurológicos agudos, subagudos e crônicos.

A TC de crânio pode visualizar o trombo no interior do seio dural, na fase contrastada (sinal do delta vazio), ou mesmo exibir diretamente o trombo na fase não contrastada (sinais da corda e do triângulo denso). Os ventrículos laterais podem estar menores, e infartos venosos, hemorrágicos ou não, frequentemente multifocais e bilaterais, podem ocupar tanto a substância cinzenta quanto a substância branca subcortical (Figura 9)⁵.

Como a TC de crânio pode ser normal em 25% dos casos, a RM do crânio associada à angiografia venosa por RM deve ser realizada em todo paciente com suspeita clínica de TVC. Aliás, a RM/angio-RM venosa é considerada padrão-ouro no diagnóstico da TVC, em substituição à angiografia digital, exame este invasivo e passível de provocar complicações.





■ Figura 9. Tomografia computadorizada (A) e ressonância magnética (B) revelando infarto hemorrágico decorrente de trombose venosa cerebral.

O LCR encontra-se muitas vezes alterado, porém tais anormalidades são inespecíficas. Podem ser detectadas hemácias em dois terços, pleocitose em um terço, hiperproteinorraquia em 50% e aumento da pressão em 40 a 60% dos pacientes. A pesquisa etiológica deve ser direcionada à suspeita clínica.

Tratamento

A antibioticoterapia está indicada nos casos sépticos, e o tratamento sintomático deve ser dirigido ao controle das convulsões e das manifestações de HIC. O tratamento antitrombótico preconizado é o uso de anticoagulação com heparina não fracionada ou dose plena de
heparina de baixo peso molecular, seguido de varfarina
por via oral. Tal terapêutica mostrou-se eficaz e segura
mesmo naqueles pacientes com infartos hemorrágicos.
Quando a TVC é consequência de fatores etiológicos
definidos, como trombofilias genéticas ou doenças sistêmicas, a anticoagulação deve ser mantida por período in-

determinado. Em outras situações em que nenhum fator causal seja esclarecido, o tratamento anticoagulante deve ser prescrito por 6 meses.

Referências bibliográficas

- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 1995;333:1581-7.
- Cabral NL, Gonçalves ARR, Longo AL, Moro CHC, Costa G, Amaral CH, et al. Trends in stroke incidence, mortality and case fatality rates in Joinville, Brazil: 1995-2006. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80:749-54.
- Wolf PA, D'Agostino RB. Epidemiology of stroke. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, eds. Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1998. p.3-28.
- Biller J, Love BB. Ischemic cerebrovascular disease. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, eds. Neurology in clinical practice. 4.ed. Philadelphia: Butterworth-Heinemann; 2004. p.1197-249.
- André C, Curioni CC, Cunha CB da, Veras R. Progressive decline in stroke mortality in Brazil from 1980 to 1982, 1990 to 1992, and 2000 to 2002. Stroke. 2006;37:2784-9.
- Boden-Albala B, Sacco RL. The stroke prone individual. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 1999:9:501-8.
- Cabral NL, Gonçalves ARR, Longo AL, Moro CHC, Costa G, Amaral CH, et al. Incidence of stroke subtypes, prognosis and prevalence of risk factors in Joinville, Brazil: a 2 year community based study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80:755-61.
- Davenport R, Dennis M. Neurological emergencies: acute stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;68:277-88.
- Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. Stroke. 1993;24:35-41.
- Sacco RL. Risk factors, outcomes, and stroke subtypes for ischemic stroke. Neurology. 1997;49(Suppl 4):S39-44.
- Ad hoc committee established by the Advisory Council for the National Institute
 of Neurological and Communicative Disorders and Stroke. A classification and
 outline of cerebrovascular diseases. Stroke. 1975;6:564-616.
- Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, et al. Transient ischemic attack – proposal for a new definition. N Engl J Med. 2002;347:1713-6.
- Stroke Unit Trialists' Collaboration. A collaborative systematic review of the randomized trials of organized inpatient (stroke unit) care after stroke. Br Med J. 1997;314:1151-9.
- Yamamoto FI. Controle da pressão arterial na fase aguda do acidente vascular cerebral. In: Gagliardi RJ, ed. Tratamento da fase aguda do acidente vascular cerebral. São Paulo: Lemos Editorial; 2000. p.29-32.
- Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. Br Med J. 1997;314:1303-6.
- Castillo J, Dávalos A, Marrugat J, Noya M. Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. Stroke. 1998;29:2455-60.
- Khatri P, Kasner S. Ischemic strokes after cardiac catheterization: opportune thrombolysis candidates? Arch Neurol. 2006;63:817-21.
- Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2015;372:11-20.
- Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomized controlled trials. Lancet Neurol. 2007;6:215-22.
- Neal B, MacMahon S, Chapman N, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet. 2000;356:1955-64.
- Progress Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet. 2002;358:1033-41.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hipertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet. 2002;359:995-1003.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS38. Br Med J. 1998;317:703-13.

- Vaughan CJ, Delanty N. Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. Stroke. 1999;30:1969-73.
- Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleemen JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI/Clinical advisory on the use and safety of statins. Circulation. 2002;106:1024-8.
- Sacco RL, Elkind M, Boden-Albala B, et al. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. JAMA. 1999;281:53-60.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Br Med J. 2002;324:71-86.
- The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. N Engl J Med. 1991;325:1261-6.
- Caprie Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (Caprie). Lancet. 1996;348:1329-39.
- Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, et al. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci. 1996;143:1-13.
- Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2013;4;369:11-19.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. N Engl J Med. 1991;325:445-53.
- European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70%-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. Lancet. 1991;337:1235-43.
- Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis. Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. JAMA, 1995;273:1421-8.
- Cavatas Investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS). A randomized trial. Lancet. 2001;357:1729-37.
- Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. N Engl J Med. 2004;351:1493-501.
- Kase CS. Intracerebral hemorrhage. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, editors. Neurology in clinical practice. 4.ed. Philadelphia: Butterworth Heinemann; 2004. v. II, p.1251-67.
- Fisher CM. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage. J Neuropathol Exp Neurol. 1971;30:536-50.
- Manno EM, Atkinson JLD, Fulgham JR, Wijdicks EFM. Emerging medical and surgical management strategies in the evaluation and treatment of intracerebral hemorrhage. Mayo Clin Proc. 2005;80:420-33.
- Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults. Stroke. 2007;38:2001-23.
- Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med. 2005;352:777-85.
- Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Current concepts: aneurysmal subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med. 2006;354:387-96.
- Gijn J van, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes, and management. Brain. 2001;124:249-78.
- Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. J Neurosurg. 1968;28:14-20.
- 45. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a univer-
- sal subarachnoid hemorrhage grading scale. J Neurosurg. 1988;68:985-6.
 46. Jayaraman MV, Mayo-Smith WW, Tung GA, et al. Detection of intracranial aneurysms: multi-detector row CT angiography compared with DSA. Radiology.
- Brisman JL, Song JK, Newell DW. Medical progress: cerebral aneurysms. N Engl J Med 2006;355:928-39.

2004:230:510-8.

- Britz GW. ISAT trial: coiling or clipping for intracranial aneurysms? Lancet. 2005;366:783-5.
- Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computed tomographic scanning. Neurosurgery. 1980-6-1-9
- Stam J. Current concepts: thrombosis of the cerebral veins and sinuses. N Engl J Med. 2005;352:1991-8.
- Bousser MG, Russell RR. Cerebral venous thrombosis. In: Major problems in neurology. London: WB Saunders; 1997. v.33.
- Canhão P, Falcão F, Ferro JM. Thrombolytics for cerebral sinus thrombosis: a systematic review. Cerebrovasc Dis. 2003;15:159-66.

Diagnóstico por Imagem em Neurologia

Claudia da Costa Leite Lídia Mayumi Nagae Maria da Graça Morais Martin José Guilherme Pereira Caldas Edson Amaro Júnior Leandro Tavares Lucato

SUMÁRIO

Introdução, 565

Métodos de diagnóstico por imagem, 565

Radiografia simples, 565

Ultrassonografia, 565

Tomografia computadorizada, 566

Ressonância magnética, 568

Angiografia digital diagnóstica e terapêutica, 582

Considerações finais, 582

Referências bibliográficas, 583

Introdução

Nas últimas décadas, os métodos de diagnóstico por imagem aplicados à neurologia apresentaram um grande desenvolvimento. A introdução da ultrassonografia (USG), da angiografia digital, da tomografia computadorizada e da ressonância magnética (RM) revolucionou a propedêutica armada do sistema nervoso central. Tanto a anatomia normal como as alterações morfológicas e funcionais do sistema nervoso central (SNC) podem hoje ser demonstradas com grande riqueza de detalhes. A RM, por ser um método diagnóstico não invasivo, sem uso de radiação ionizante e que mostra com detalhamento as estruturas normais e alteradas, rapidamente se incorporou à prática clínica do neurologista, sendo hoje o método de imagem de escolha no diagnóstico de diversas afecções do SNC.

O objetivo principal deste capítulo é oferecer noções gerais sobre os métodos de imagem utilizados em neurologia, e os contextos clínicos em que cada um deles pode ser empregado.

Métodos de diagnóstico por imagem

Radiografia simples

A radiografia simples é um método de imagem amplamente disponível e o mais antigo, porém com pouca aplicação prática atualmente. Consiste em uma ampola que emite raios X, os quais, após incidirem sobre o paciente, vão atingir uma película sensível à ação da radiação – o filme (radiografia convencional). Métodos mais modernos incluem a possibilidade de, em vez do filme, a radiação incidir em detectores que transformam a informação obtida em uma imagem digital (radiografia digital), permitindo ajustes de brilho e contraste a posteriori, por vezes com menor dose de radiação empregada¹.

Contraindicações ao uso da radiografia estão relacionadas ao possível efeito teratogênico da radiação ionizante, tanto em pacientes gestantes (sobretudo no primeiro trimestre) quanto em relação ao efeito cumulativo de múltiplas exposições (em especial nas crianças)².

O estudo radiológico do crânio pode detectar doenças ósseas (como metástases e fraturas), deformidades e calcificações intracranianas. Porém, uma radiografia de crânio normal não descarta a possibilidade da existência de afecção intracraniana³.

Existem calcificações intracranianas sem significado clínico, como aquelas observadas na glândula pineal e no plexo coroide, algumas vezes chamadas de calcificações fisiológicas e existem calcificações associadas a diversas doenças, como as encontradas na neurocisticercose, e que podem ser demonstradas por radiografia simples de crânio sob a forma de pequenos nódulos com densidade cálcica.

Ultrassonografia

Ondas com frequências acima de 20 kHz são denominadas ultrassom (US). São ondas mecânicas, necessitando de meios materiais para se propagar. Os transdutores dos aparelhos de US são construídos com materiais com propriedades piezoelétricas (atuam como fontes emissoras – produzindo sons – e como receptoras – detectando as ondas refletidas ou ecos). A USG para diagnóstico médico baseia-se na reflexão do som, que é o eco (ecografia). Há um sistema acoplado aos aparelhos de processamento dessas ondas refletidas, decodificando-as e transformando impulsos elétricos gerados em imagens que são demonstradas em um monitor.

A evolução da USG permite atualmente imagens detalhadas, em tempo real; entretanto, sempre será um método dependente da habilidade do examinador. Por ser um método que não utiliza radiação ionizante, não apresenta contraindicação significativa.

As imagens de USG utilizadas para diagnóstico usualmente são bidimensionais, em escala de cinza, obtidas mediante diversos planos de corte. Esses planos são determinados pelo examinador, que desloca o transdutor, procurando obter imagens das estruturas nas mais diversas projeções (sagital, sagital oblíqua, coronal e axial) (Figura 1).

A aplicação da USG no estudo do SNC inclui o exame do encéfalo, principalmente nos recém-nascidos, por meio das chamadas janelas acústicas (locais onde o feixe de ultrassom penetra a calota craniana), representadas pelas fontanelas⁴. Esse estudo é importante na avaliação de hemorragias intracranianas (principalmente nos prematuros), hidrocefalias e outras doenças da faixa etária.

O exame de USG craniano também pode ser realizado por meio de craniotomias ou de laminectomias, e sua portabilidade permite o seu uso intraoperatório, podendo auxiliar o cirurgião na localização de tumores e na avaliação da totalidade da ressecção.

Além das imagens bidimensionais convencionais, a USG utiliza o efeito Doppler a fim de obter imagens (Doppler colorido) e gráficos (Doppler pulsado) que possibilitam a avaliação da velocidade do fluxo sanguíneo nos vasos. O efeito Doppler é uma característica observada nas ondas quando emitidas ou refletidas por um ob-



■ Figura 1. Imagem ultrassonográfica obtida no plano coronal, via transfontanela, demonstrando extensa hemorragia na região da matriz germinal bilateralmente, caracterizada por área hiperecogênica. Há nítida extensão da hemorragia aos ventrículos laterais, principalmente à direita, com dilatação ventricular associada (caso gentilmente cedido pela Dra. Simone Shibao).

jeto em movimento (no caso, o sangue no interior dos vasos) em relação ao observador (no caso, o transdutor). A USG com Doppler utilizada na região cervical é capaz de diagnosticar estenoses ou obstruções das artérias carótidas e vertebrais (Figura 2). Também pode ser realizada por meio da escama temporal para avaliação dos vasos intracranianos (Doppler transcraniano), que apresenta várias aplicações clínicas, em especial na avaliação de vasoespasmo em pacientes com hemorragia subaracnoide e no diagnóstico de morte encefálica.

Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) permite a realização de imagens seccionais do corpo humano, princi-

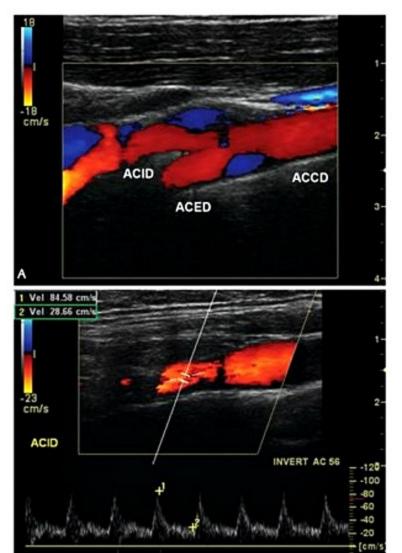


Figura 2. Ultrassonografia com Doppler. Imagem utilizando o Doppler colorido (A) demonstra a bifurcação carotídea direita. A utilização concomitante do Doppler colorido e pulsado, também chamado de modo Duplex (B), permite escolher, por meio do Doppler colorido, a área mais representativa, que é mostrada e estudada por meio do Doppler pulsado, gerando um gráfico em que alguns parâmetros hemodinâmicos podem ser medidos, em especial as velocidades do pico sistólico e diastólico final (cursores 1 e 2 respectivamente) (caso gentilmente cedido pela Dra. Simone Shibao).

ACCD: artéria carótida comum direita; ACED: artéria carótida externa direita; ACID: artéria carótida interna direita.

palmente no plano axial. A evolução do método, representada pela TC helicoidal e pela TC multidetectores (multislice), permite a aquisição de imagens volumétricas (com espessura muito pequena no plano axial), sendo, então, possível a reconstrução em qualquer plano (Figuras 3 e 4). O aparelho de TC é composto de uma ampola de raios X que gira em torno do paciente, em sentido oposto a uma série de detectores. Nesses detectores é medida a atenuação sofrida pelo feixe de raios X após incidir sobre o paciente. A TC é sem dúvida um método de diagnóstico mais disponível que a RM em nosso meio. A TC é o método de imagem mais sensível para a detecção de hemorragia intracraniana aguda (subaracnoide ou parenquimatosa) (Figura 5) e para a detecção de calcificações (Figura 6)⁵.

Contraindicações ao uso da TC incluem as mesmas relacionadas ao uso de radiações ionizantes, já abordadas no item sobre radiografia simples, incluindo basicamente gestantes e crianças. Limitações de seu uso incluem pacientes pouco colaborativos (limitação essa bem menos grave com o uso de TC multidetectores, em que os exames são realizados em um tempo bastante curto) e portadores de objetos metálicos na área a ser estudada. Esses objetos metálicos dão origem a artefatos que prejudicam a análise dos tecidos adjacentes; porém a TC multidetectores com uso de parâmetros adequados pode diminuir esses artefatos reduzindo essa limitação. Os artefatos re-

lacionados à formação óssea na fossa posterior que prejudicam a sua análise pela TC foram reduzidos com o advento da TC helicoidal e multidetectores, porém a RM é o método mais sensível para a detecção de lesões nessa topografia.

O agente de contraste utilizado na TC é o iodado, tendo ao nível do estudo do crânio a finalidade de detecção ou caracterização de algumas lesões. Vão apresentar realce ou impregnação pelo contraste as lesões que apresentam quebra da barreira hematoencefálica. As estruturas vasculares intracranianas arteriais e venosas também vão apresentar realce pelo contraste iodado. O contraste iodado pode às vezes causar reações alérgicas graves, além de poder causar piora da função renal. Esse contraste é ainda contraindicado em pacientes com miastenia grave.

O desenvolvimento da TC multidetectores possibilita, ainda, a realização de angiografia por tomografia computadorizada (angio-TC), que permite estudar os grandes vasos do pescoço e o polígono de Willis (Figura 7), sendo bastante sensível na detecção de estenoses e oclusões vasculares e na caracterização de aneurismas em pacientes sintomáticos ou não. A angio-TC pode ainda determinar as características da placa ateromatosa, se mole ou dura⁷.

A TC permite, ainda, a realização de estudo da perfusão cerebral, que pode ser utilizada na abordagem de infartos agudos⁸ e em tumores cerebrais.

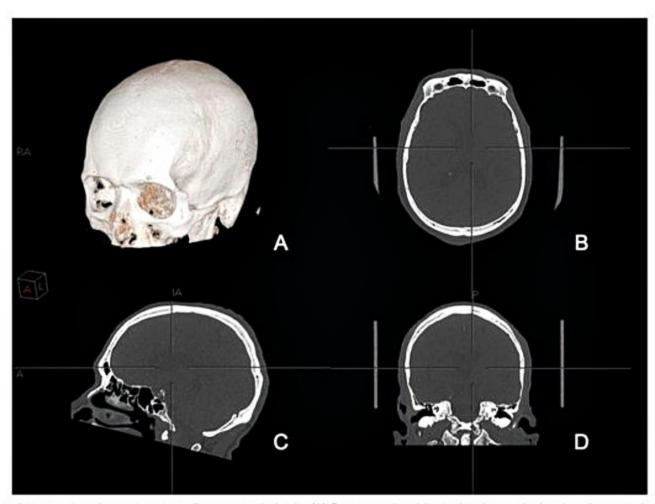


Figura 3. Imagens dos planos de tomografia computadorizada. (A) Reconstrução tridimensional com técnica de volume rendering. Janela óssea do crânio (B) plano axial, (C) plano sagital e (D) plano coronal.

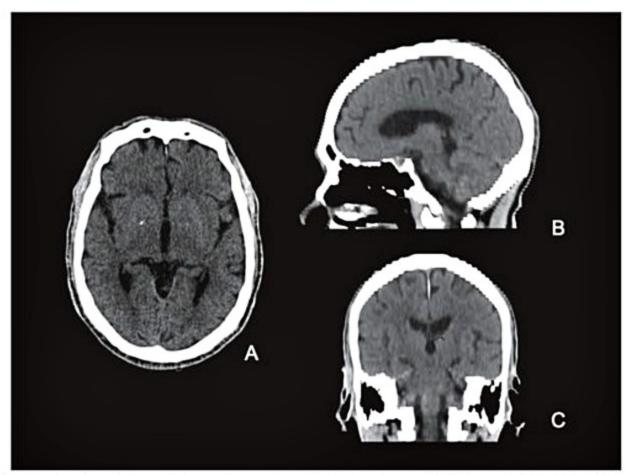


Figura 4. Imagens dos planos de tomografia computadorizada com janela de partes moles. (A) Plano axial, (B) sagital e (C) coronal.

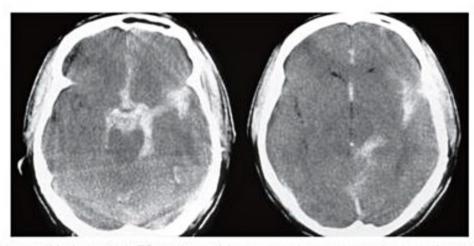


Figura 5. Hemorragia subaracnoide. Imagens de TC no plano axial sem o uso do contraste endovenoso demonstram presença de conteúdo hiperatenuante (sangue) nas cistemas basais, fissura sylviana esquerda e na região inter-hemisférica.

Ressonância magnética

A RM é um método não invasivo, que permite a realização de imagens em vários planos, não utiliza radiação ionizante e não possui efeitos nocivos conhecidos até a presente data sobre o organismo humano. O aparelho de RM consiste em um grande magneto (ímã), sendo o valor do campo magnético gerado por esses aparelhos expresso em uma unidade denominada Tesla (T). Para se ter uma ideia da potência desses magnetos, um aparelho de 1,5T equivale a 20.000 vezes o valor do campo magnético terrestre. Nos aparelhos de RM mais comumente utilizados em nosso meio, o magneto permanece ligado dia e noite, não estando seus efeitos restritos ao tempo em que os exames são realizados. São necessários, portanto, alguns cuidados ao entrar na sala do aparelho, em especial com materiais metálicos (que podem ser atraídos para o magneto, com grande velocidade em razão do alto campo) e com pacientes portadores de materiais metálicos, marca-passos e outros implantes eletrônicos.

Embora avanços tecnológicos tenham progredido nesse campo, os exames são relativamente longos, e é preciso que o paciente fique imóvel por razoáveis períodos de tempo. Assim, a utilização de sedação é frequentemente necessária na faixa etária pediátrica e em pacientes não colaborativos, incluindo os claustrofóbicos.

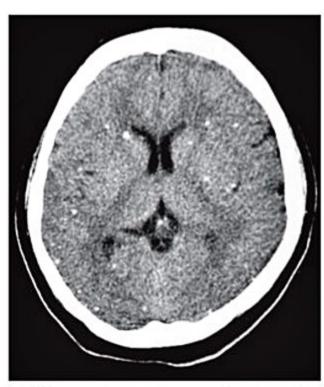


Figura 6. Neurocisticercose. Imagem de TC no plano axial sem o uso do contraste endovenoso demonstra múltiplas calcificações parenquimatosas.

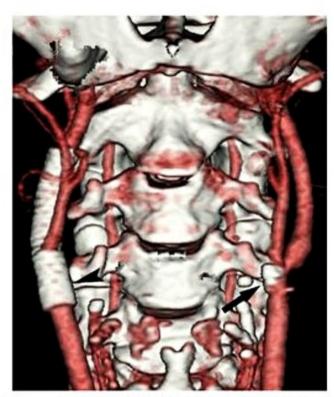


Figura 7. Angiografia por tomografia computadorizada multidetectores, após processamento com a técnica volume rendering. Observe a excelente caracterização das grandes artérias cervicais, inclusive com diferenciação do cálcio presente em placa bulbar à esquerda (seta) e da presença de stent no bulbo direito (cabeça de seta).

Outros componentes de um aparelho de RM são bobinas (antenas), usadas para promover pequenas alterações no campo magnético, para gerar ondas de radiofrequência e para captar sinais originados no objeto em estudo. A partir desse sinal é que são obtidas as imagens de RM. A manipulação de diferentes parâmetros relacionados possibilita a obtenção das chamadas sequências, cada sequência é um conjunto de imagens dirigido ao estudo de determinadas características dos tecidos.

Diversas sequências de RM podem ser obtidas; as mais comumente usadas na avaliação do SNC são pesadas (ponderadas) em T1, T2, inversão-recuperação, principalmente FLAIR (fluid attenuated inversion recovery), difusão, T2* (gradiente echo), imagens de suscetibilidade (SWI do inglês susceptibility weighted imaging) e transferência de magnetização. Dependendo dos parâmetros utilizados, as características das imagens se modificam e, de acordo com essas características e parâmetros, diz que uma imagem tem esta ou aquela ponderação.

Imagens angiográficas por meio da RM – chamadas angio-RM – também podem ser obtidas para avaliação das artérias cervicais, dos sistemas venoso e arterial intracraniano. Estudos ditos funcionais, como tensor de difusão, espectroscopia de prótons, perfusão e RM funcional (propriamente dita), podem fornecer informações adicionais.

As sequências ponderadas em T1 mostram estruturas anatômicas com maior detalhe, enquanto as ponderadas em T2 são mais sensíveis às alterações teciduais do SNC, e o achado mais comum nessa sequência, relacionado ao aumento do teor de água na lesão, é o de hipersinal. Quando há necessidade de avaliação de quebra na barreira hematoencefálica são obtidas imagens ponderadas em T1 após a administração de contraste paramagnético (gadolínio) por via venosa (Figura 8).

A sequência inversão-recuperação tem duas aplicações principais no SNC: a sequência FLAIR (Figura 9) e a IR, que permite a diferenciação entre substância branca e cinzenta (Figura 10). Neste último caso, é utilizada na identificação de distúrbios de migração neuronal, giração e sulcação9. A sequência FLAIR é uma sequência inversão-recuperação em que o sinal do liquor é anulado, permitindo com mais clareza a detecção de lesões com hipersinal em T2, principalmente aquelas periventriculares e superficiais (próximas ao espaço subaracnoide). Essa sequência é geralmente utilizada como complementar à sequência ponderada em T210. É a melhor sequência de RM para detectar hemorragia subaracnoide e pode ser utilizada após a administração de gadolínio para detecção de acometimento meníngeo, e alguns trabalhos demonstram superioridade em relação à sequência T1 pós--contraste habitual na detecção de processos meníngeos¹¹.

Estudos volumétricos do encéfalo (i. e., sem interespaço, pesados em T1) também permitem a avaliação de anormalidades corticais com grande resolução, além de possibilitarem medidas de volume e reconstruções multiplanares.

A sequência T2* utiliza a técnica gradiente echo e é utilizada para pesquisa de partículas que alterem a homogeneidade do campo magnético ao redor delas (como alguns produtos da degradação da hemoglobina, metais e calcificações).

A técnica de suscetibilidade magnética (SWI, do inglês susceptibility weighted imaging) é baseada nas diferenças de suscetibilidade dos tecidos adjacentes. É uma sequência bastante útil na detecção de produtos da de-

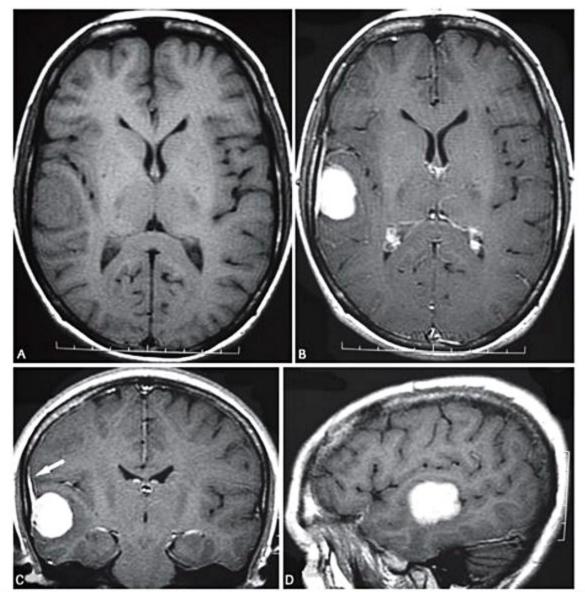


Figura 8. Meningeoma. (A) Imagem de RM no plano axial, ponderada em T1 sem o uso do contraste paramagnético, demonstra lesão expansiva extra-axial isointensa temporal direita. Após a administração de gadolínio, observa-se realce intenso e homogêneo da lesão nos planos axial (B), coronal (C) e sagital (D), inclusive com a presença associada do sinal da cauda dural (seta em C).

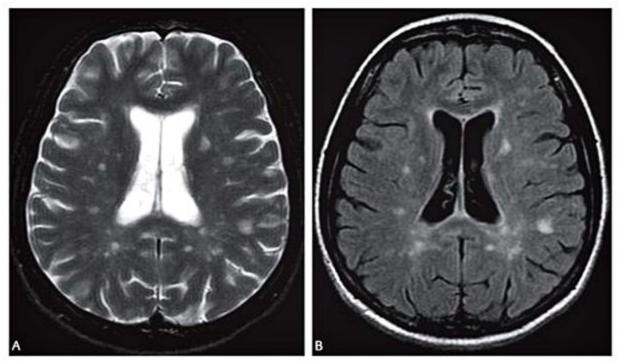


Figura 9. Paciente com diagnóstico de esclerose múltipla. Imagens de RM no plano axial ponderadas em T2 (A) e FLAIR (B) demonstram a superioridade da sequência FLAIR na caracterização das lesões da substância branca cerebral, em especial daquelas periventriculares.

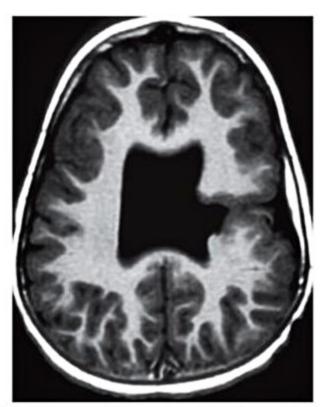


Figura 10. Imagem de RM no plano axial, utilizando a técnica inversão-recuperação, em um paciente com esquizencefalia à esquerda. Nota-se a fenda que comunica o ventrículo lateral com o espaço subaracnoide, revestida por substância cinzenta. Observa-se ainda ausência do septo pelúcido.

gradação da hemoglobina como hemosiderina e ferritina, cálcio, ferro e identificação de estruturas venosas em especial as pequenas veias (Figura 11)¹².

A sequência de transferência de magnetização (TM) pode ser utilizada para avaliação do processo de mielinização e no estudo das doenças da mielina. O efeito de TM determina uma queda do sinal na substância branca normal. Nas áreas com destruição da mielina, como nas placas de esclerose múltipla, a TM é menor que o normal, o que se traduz na imagem como um sinal mais alto na lesão que na substância branca normal. Essa sequência de transferência de magnetização é também utilizada no diagnóstico de esclerose lateral amiotrófica (Figura 12) e após a administração de contraste paramagnético, a fim de melhorar a detecção de lesões que apresentem quebra da barreira hematoencefálica¹³.

A sequência de difusão estuda o movimento browniano, que é o movimento randômico das moléculas de
água. Inúmeras doenças cursam com redução da movimentação das moléculas de água, a chamada restrição,
que usualmente se manifesta por hipersinal na sequência
correspondente. No entanto, o hipersinal nessa sequência pode ocorrer por vezes relacionado ao alto sinal em
T2 da lesão, e não representar verdadeiramente uma restrição à difusão (efeito T2 shine through); nesses casos de
dúvida, pode-se lançar mão do mapa dos coeficientes de
difusão aparentes, que diferencia a restrição real (hipossinal no mapa) do efeito T2 (hipersinal no mapa). A difusão permite o diagnóstico bastante precoce no infarto
agudo (Figura 13)¹⁴, apresentando alterações minutos

após o início do processo. A difusão tem, ainda, aplicações na distinção entre edema cerebral vasogênico (sem restrição) e citotóxico (com restrição), permitindo o diagnóstico de encefalopatia posterior reversível (Figura 14), a diferenciação entre abscesso cerebral e necrose tumoral (Figuras 15 e 16) e entre cisto epidermoide e cisto aracnoide (Figuras 17 e 18). Tem ainda aplicação na caracterização das lesões associadas a espongiose, como na doença de Creutzfeldt-Jakob (Figura 19).

O estudo do encéfalo por tensores de difusão utiliza--se do modelo matemático de vetores (ou matrizes) para representar com maior detalhamento o movimento browniano das moléculas de água no SNC, tido como elipsoide. As membranas celulares, macromoléculas e mielina restringem o movimento da água no cérebro, fazendo que este se faça mais facilmente paralelamente à orientação dos axônios e tratos da substância branca cerebral. A difusão da água na substância branca cerebral não é, portanto, feita de forma randômica, mas sim com uma orientação preferencial, ao que se denomina anisotropia. A técnica de imagem por tensores de difusão permite obter a imagem dos principais tratos da substância branca (Figura 20) que podem ser identificados em um mapa de cores mediante a atribuição de diferentes cores a diferentes orientações de vetores no espaço. Pode-se também obter parâmetros quantitativos de quão preferencial é o movimento da água em determinada região cerebral, como anisotropia fracionada, difusibilidade média, difusibilidade radial e axial. Pela disposição dos vetores representativos do movimento preferencial das moléculas de água no espaço e de valores de anisotropia, pode-se obter a tratografia que desenha tratos cerebrais (Figura 21) in vivo e de forma não invasiva^{15,16}. Suas principais aplicações se fazem na identificação de tratos específicos da substância branca cerebral, com aplicação clínica principal no planejamento cirúrgico na abordagem de neoplasias.

A análise da perfusão do SNC pode ser feita de algumas formas por meio da RM, mas a mais utilizada emprega a injeção dinâmica de um bolo de contraste paramagnético e o acompanhamento de sua primeira passagem pela circulação cerebral. Essa sequência possibilita uma avaliação de inúmeros parâmetros perfusionais, incluindo o fluxo sanguíneo relativo ao nível dos capilares cerebrais, o volume sanguíneo cerebral relativo e o tempo de trânsito médio, em geral de forma semiquantitativa. Sua aplicação está relacionada em especial ao estudo do infarto agudo, para detecção da presença de área presumivelmente indicativa de penumbra, e que pode potencialmente ser salva (Figura 22)17. É ainda utilizada na caracterização de tumores cerebrais, pois tumores gliais com maior grau de anaplasia têm áreas de maior perfusão (Figura 23), fato este que pode ser empregado também na localização pré-operatória de biópsias. Outra técnica de perfusão é o ASL (do inglês arterial spin labeling), que não utiliza contraste para obtenção de imagens perfusionais e possibilita a obtenção de medidas absolutas do fluxo sanguíneo cerebral em mL/100 g/min, além de mapas perfusionais qualitativos (Figura 24)18.

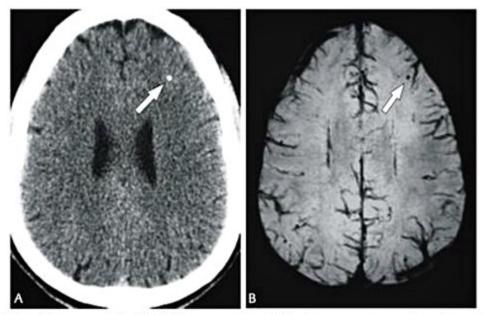


Figura 11. Imagem de tomografia computadorizada. (A) Demonstrando calcificação parenquimatosa frontal esquerda. Na imagem de SWI (B), essa calcificação aparece claramente com marcado hipossinal (seta).

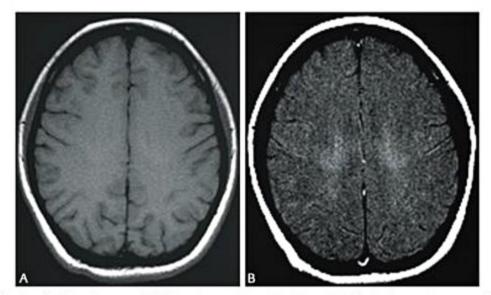


Figura 12. Esclerose lateral amiotrófica. Imagem de RM no plano axial ponderada em T1 (A) não demonstra anormalidade. A mesma sequência, associada à técnica de transferência de magnetização (B), detecta claramente hipersinal bilateral e simétrico nos tratos corticoespinais, achado descrito nessa doença. Observe como em B o sinal do restante do cérebro é menor em virtude do fenômeno de transferência de magnetização.

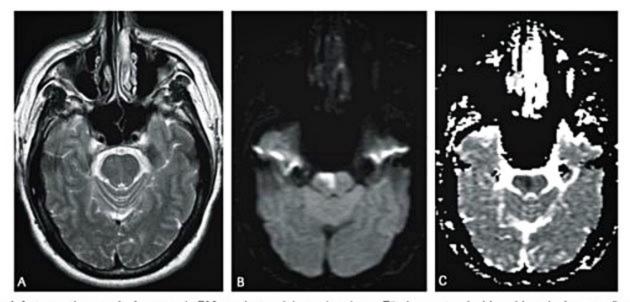


Figura 13. Infarto pontino agudo. Imagem de RM no plano axial, ponderada em T2, demonstra duvidoso hipersinal na porção paramediana direita da ponte (A). Na sequência de difusão, nota-se nítido e exuberante hipersinal na mesma topografia (B), e hipossinal no mapa de difusão por redução dos coeficientes aparentes de difusão (C). Os achados corroboram a existência de restrição à movimentação das moléculas de água na ponte à direita, permitindo o diagnóstico de infarto agudo quando a alteração na sequência T2 ainda é tênue.

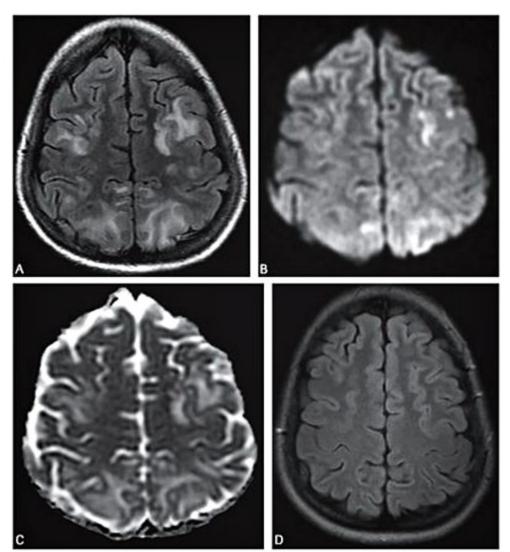


Figura 14. Paciente com eclámpsia e convulsões. Imagem axial pesada em FLAIR (A) demonstra lesões com hipersinal predominantemente de substância branca, algumas com extensão à cortical. Na imagem de difusão (B) e no mapa de difusão (C), essas imagens têm hipersinal sugerindo representarem edema vasogênico e não citotóxico. Controle evolutivo após semanas de melhora do quadro demonstra resolução completa das lesões nas imagens em FLAIR (D), confirmando tratarem-se de lesões com edema vasogênico. Essa associação de achados clínicos e de imagem ocorrem na leucoencefalopatia posterior reversível.

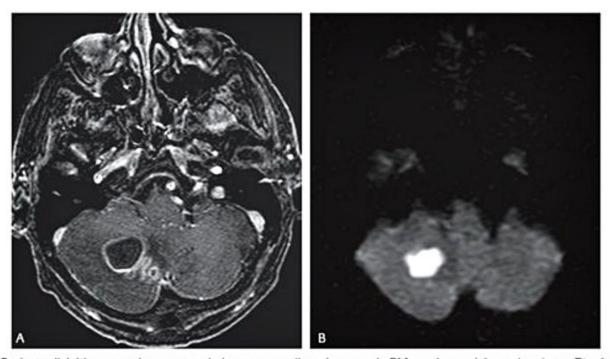


Figura 15. Paciente diabético, com abscesso cerebelar por nocardiose. Imagem de RM no plano axial, ponderada em T1 pós-contraste (A), demonstra lesão cerebelar direita com centro liquefeito e realce periférico, inclusive com algumas lesões satélites associadas. Na imagem de difusão (B), observa-se que o conteúdo da lesão apresenta hipersinal, sugerindo um conteúdo viscoso, o que favorece a hipótese diagnóstica de abscesso diante de tumor com necrose central (a necrose não costuma apresentar hipersinal na difusão por ter menor viscosidade).

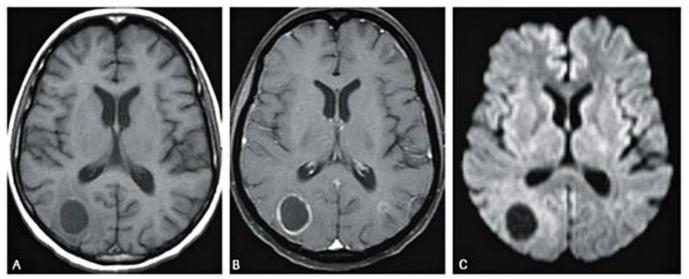


Figura 16. Paciente portador de neoplasia mamária e metástases cerebrais. Imagem de RM no plano axial, ponderada em T1 (A), demonstra uma lesão cística no lobo occipital direito. Note o edema perilesional, que apresenta leve hipossinal. A imagem correspondente pós-contraste (B) mostra realce periférico da lesão e outra lesão menor, contralateral. Imagem axial ponderada em difusão (C), obtida no mesmo nível das anteriores, demonstra que o conteúdo da lesão tem sinal semelhante ao do liquor, o que favorece a hipótese de origem tumoral.

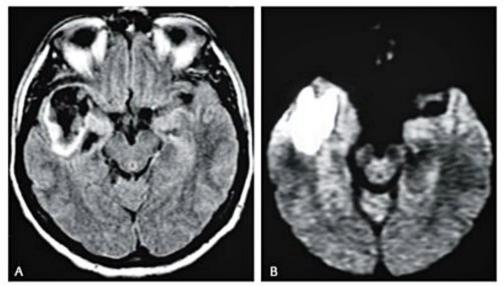


Figura 17. Cisto epidermoide. Imagem de RM no plano axial utilizando-se a técnica FLAIR (A) demonstra lesão cística na região temporal direita, com sinal próximo do liquor central e hipersinal periférico. A sequência de difusão (B) mostra hipersinal exuberante na lesão, sugerindo o diagnóstico de cisto epidermoide.

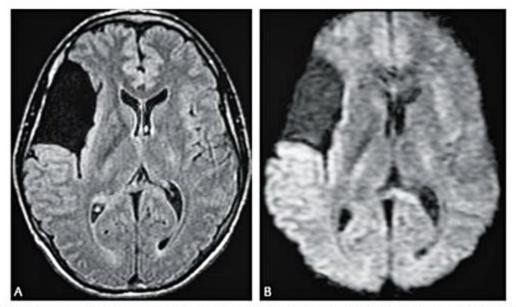


Figura 18. Cisto aracnoide. Imagem de RM no plano axial utilizando-se a técnica FLAIR (A) demonstra lesão cística na região da fissura sylviana direita, com sinal idêntico ao do liquor. A sequência de difusão (B) mostra sinal semelhante ao do liquor na lesão (hipossinal), sugerindo o diagnóstico de cisto aracnoide.

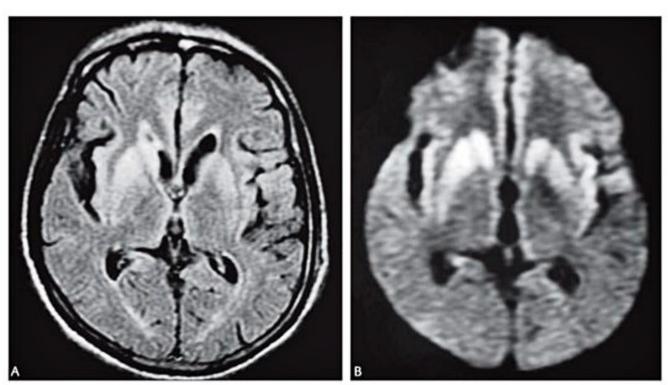


Figura 19. Paciente com demência associada à doença de Creutzfeldt-Jakob. Imagem de RM no plano axial, ponderada em FLAIR (A), demonstra lesões bilaterais com hipersinal nos núcleos caudados, putâmens e ínsulas, um pouco mais evidentes à direita. Essas lesões apresentam hipersinal na sequência de difusão (B).

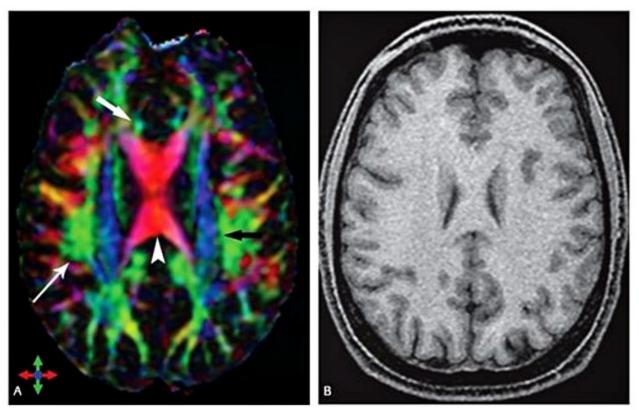


Figura 20. Mapa codificado em cores baseado em imagens obtidas por meio de tensores de difusão em um indivíduo voluntário normal (A) mostrando diferentes tratos da substância branca. A orientação preferencial da difusão das moléculas de água segue a codificação; vermelho – laterolateral; azul – superoinferior (perpendicular ao plano axial); e verde – anteroposterior (vide legenda no canto inferior esquerdo da imagem). Nessa imagem podem ser claramente identificados o giro do cíngulo (seta branca), coroa radiada (seta preta), corpo caloso (cabeça de seta) e o fascículo longitudinal superior (seta branca longa). Imagem de RM no plano axial, correspondente ao mapa de cores, ponderada em T1 (B), demonstra aspecto homogêneo da substância branca.

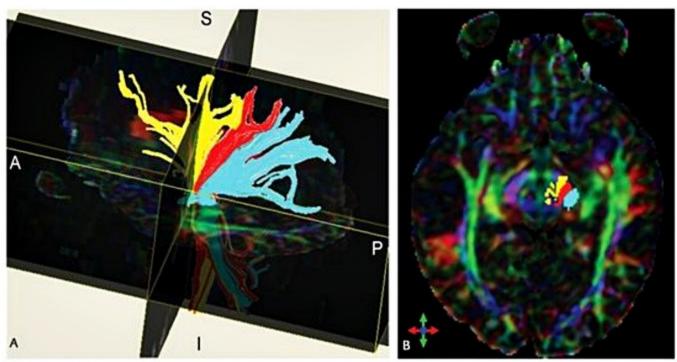


Figura 21. Tratografia (A) demonstrando as fibras que passam pelo pedúnculo cerebral esquerdo: trato frontopontino (amarelo), trato corticoespinal (vermelho) e trato têmporo-parieto-occipito-pontino (azul). As fibras traçadas em A são demonstradas em sua correspondência sobrepostas ao mapa de cores no plano axial (B).

A: anterior; I: inferior; P: posterior; S: superior.

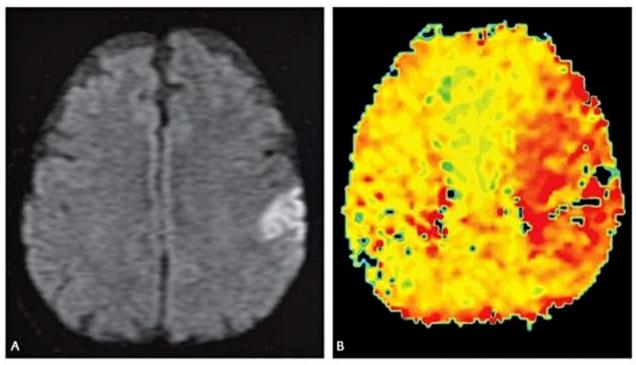


Figura 22. Paciente com oclusão proximal da artéria cerebral média esquerda. Na imagem de RM ponderada em difusão no plano axial (A), é evidente o hipersinal na transição frontoparietal desse lado, sugerindo área de infarto agudo. O mapa de difusão (não mostrado) revela redução dos coeficientes aparentes de difusão. No estudo da perfusão por meio do uso de mapa de cores, cuja intensidade é proporcional ao tempo de trânsito médio (B) claramente identificam-se as áreas de perfusão reduzida, caracterizadas por um aumento do tempo de trânsito médio (tons de vermelho e laranja). Há, dessa forma, um déficit perfusional mais extenso que a alteração difusional – o chamado mismatch (discordância) –, e essa área que tem difusão preservada mas já apresenta alteração na perfusão presumivelmente corresponde à área de penumbra isquêmica.

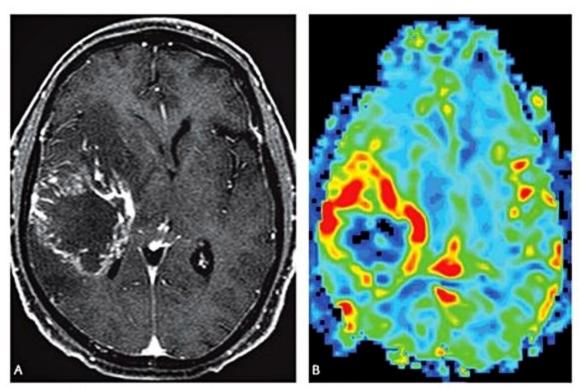


Figura 23. Extenso glioblastoma multiforme à direita, predominando no lobo temporal. A imagem de RM no plano axial ponderada em T1 pós-contraste (A) demonstra a lesão, com realce irregular periférico e porção central necrótica. O estudo da perfusão por meio do uso de mapa de cores cuja intensidade é proporcional ao volume sanguíneo cerebral (B) identifica de modo claro as áreas de perfusão aumentada na borda da lesão, principalmente na porção anterior, que apresentam tons de vermelho e amarelo. A porção central da lesão é hipoperfundida (azul) por causa da necrose tumoral.

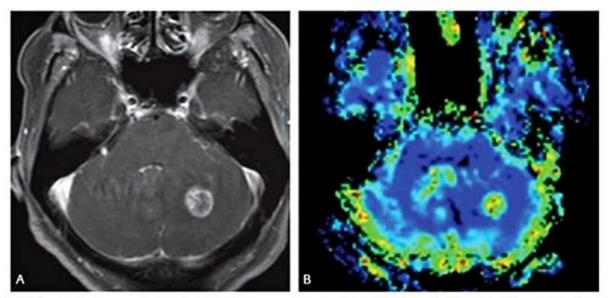
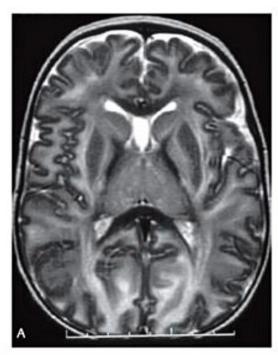


Figura 24. Paciente com doença cerebral metastática. Imagem axial pesada em T1 pós-contraste demonstra uma lesão com realce no hemisfério cerebelar esquerdo. Imagem de perfusão pela técnica de ASL demonstra aumento do fluxo sanguíneo nessa lesão (caso gentilmente cedido pela Dra. Germana Titoneli dos Santos).

A espectroscopia de prótons é uma técnica que permite uma análise bioquímica do cérebro in vivo. Em vez das imagens de RM que estamos acostumados, a espectroscopia de prótons é representada por um gráfico, relativo a uma amostra do cérebro, nos quais são avaliados alguns metabólitos de forma padronizada; apenas algumas substâncias são detectáveis pela espectroscopia. Avanços do método permitem uma cobertura mais extensa do encéfalo, com sequências bidimensionais e tridimensionais, chamadas de espectroscopia multivoxel ou CSI (chemical shift imaging). A espectroscopia tem aplicações bem estabelecidas na doença de Canavan (Figura 25), na distinção entre lesões focais neoplásicas e não neoplásicas (Figura 26), e na detecção de alterações cerebrais subclínicas relacionadas à insuficiência hepática; pode desem-

penhar também algum papel na distinção entre radionecrose e recidiva tumoral (Figura 27)^{19,20}.

A ressonância magnética funcional (RMf) é um método de imagem que visa à localização da atividade cerebral, baseado na comparação de imagens adquiridas durante diferentes estados de atividade neuronal. O
indivíduo desempenha determinada tarefa enquanto são
adquiridas imagens consecutivas do cérebro. BOLD (blood
oxigenation level dependent) foi o termo cunhado para
designar as sequências de pulso sensíveis à suscetibilidade magnética causada pela presença de desoxiemoglobina²¹. No local da atividade elétrica neuronal, ocorre aumento de fluxo, volume e aporte de oxigênio sanguíneos²².
Porém, esse acoplamento neurovascular é desproporcional, com aumento da oxigenação sanguínea maior (cer-



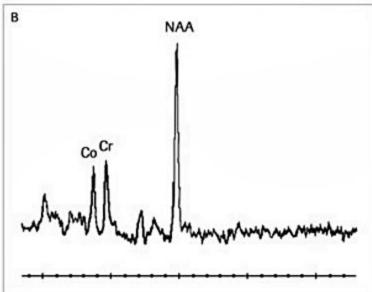
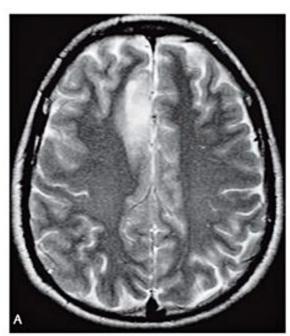


Figura 25. Paciente leucodistofia diagnosticada como doença de Canavan. Imagem axial ponderada em T2 (A) demonstra acometimento bilateral e simétrico da substância branca dos hemisférios cerebrais com extensão às fibras em "U". Note ainda o acometimento das cápsulas internas e externas, globos pálidos e tálamos. A espectroscopia de prótons (B) demonstra aumento do pico de N-acetil aspartato (NAA), em relação aos picos de creatina (Cr) e colina (Co).



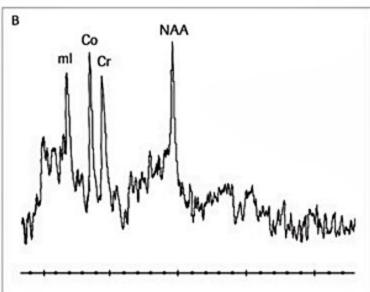
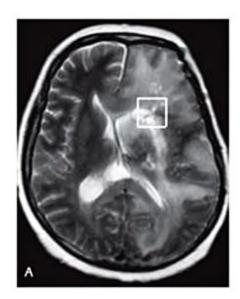


Figura 26. Paciente de 33 anos com crises convulsivas de início recente. Imagem de RM no plano axial, ponderada em T2, demonstra lesão córtico-subcortical com hipersinal na região frontal paramediana direita (A). A espectroscopia de prótons da lesão (B) identifica leve redução do pico do N-acetil aspartato (NAA), aumento discreto dos picos de colina (Co) e mioinositol (ml) em relação ao pico da creatina (Cr). Tal perfil metabólico sugere a possibilidade de um astrocitoma de baixo grau, achado confirmado pela ressecção cirúrgica.

ca de 30%) que o aumento do consumo de oxigênio (cerca de 5%)²³. Assim, a concentração de desoxiemoglobina diminui, com consequente aumento do sinal nas imagens BOLD (T2*), e a atividade cerebral é identificada pelas áreas de maior sinal²⁴ por meio da aplicação de cálculos estatísticos complexos.

Para realização do exame de RMf, o paradigma aplicado deve ser cuidadosamente ajustado, além do uso de programas necessários para aquisição das imagens BOLD e pós-processamento dos dados, e conhecimento das características dos indivíduos a serem submetidos ao exame. Comportamentos simples, como movimentação das mãos, sensibilidade e estímulos visuais simples podem ser avaliados adequadamente (Figura 28). Porém, há dificuldades para aplicações clínicas na avaliação de processos cognitivos mais elaborados, em razão da complexidade do experimento, da variação de resposta comportamental do paciente e da menor reprodutibilidade²⁵. É possível utilizar testes neuropsicológicos clínicos, mas há necessidade de adaptações, o que ainda requer padronização. A técnica tem grande potencial para algumas aplicações clínicas, como planejamento de intervenções neurocirúrgicas e radioterapêuticas (Figura 29).

Existem ainda sequências especiais de RM sensíveis a fluxo, sendo possível a realização de angiografia arterial e venosa por RM, tanto dos vasos intracranianos (Figuras 30 e 31) como cervicais (Figura 32), de modo não invasivo e sem a injeção obrigatória de meio de contraste, embora esta melhore a qualidade das imagens, em especial no estudo das artérias cervicais. Na suspeita de dis-



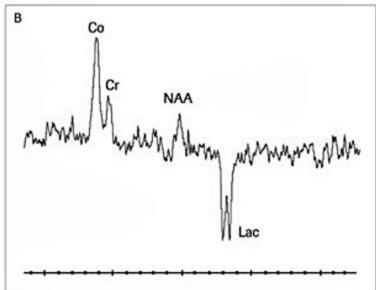
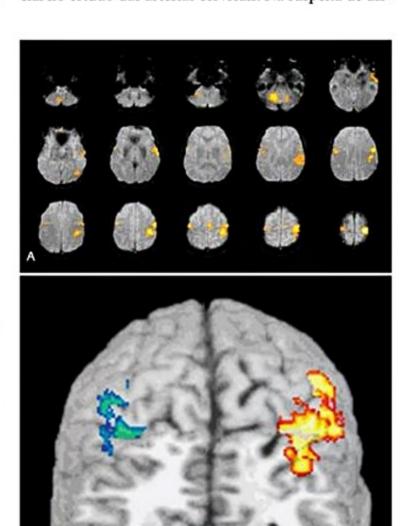
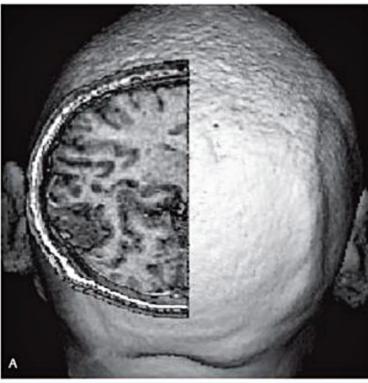


Figura 27. Paciente de 31 anos submetido à ressecção de astrocitoma de baixo grau cerebral à esquerda e radioterapia, agora com extensa alteração de sinal no hemisfério correspondente à RM. Imagem de RM no plano axial, ponderada em T2 (A), demonstra o extenso hipersinal no hemisfério cerebral direito, estendendo-se aos núcleos da base. Note ainda o local onde foi realizada a espectroscopia de prótons, cujo gráfico correspondente (B) identifica importante redução do pico do N-acetil aspartato (NAA) e aumento do pico de colina (Co) em relação ao pico da creatina (Cr), além da presença do pico característico do lactato (Lac). Tal perfil metabólico, em especial o aumento do pico da colina, fortalece a possibilidade de recidiva tumoral diante de radionecrose.



■ Figura 28. Ressonância magnética funcional. Imagens axiais de RM com áreas detectadas durante a movimentação da mão direita de uma pessoa normal (A). Note o córtex pré-central esquerdo, cerebelo à direita – homúnculos superior e inferior, área suplementar motora e áreas pré-motoras. Imagem tridimensional, resultado de um grupo de indivíduos normais movimentando as mãos direita e esquerda – em azul e amarelo, respectivamente (B). Imagens realizadas com software XBAM (www.brainmap.co.uk) e MRI3Dx (Krish Singh, Reino Unido).



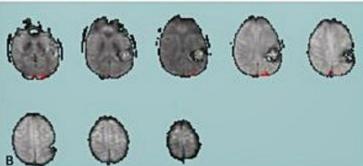


Figura 29. Paciente com malformação arteriovenosa. Imagem tridimensional mostra a lesão em transição occipitotemporal esquerda (A). Imagem de ressonância magnética funcional durante estimulação visual simples. Note artefato produzido pela presença de hemossiderina e áreas de ativação detectadas em córtex occipital (B) (caso gentilmente cedido pelo Dr. Marcos Duchene). Imagens realizadas com software XBAM (www.brainmap.co.uk) e Advantage Windows (GE Medical Systems, EUA).

secção arterial as imagens de angio-RM devem ser complementadas com imagens axiais utilizando técnicas de supressão do sinal da gordura, para detecção do hematoma mural (Figura 33)²⁶.

O estudo de fluxo liquórico por RM permite caracterizar diferentes estados patológicos da dinâmica liquórica: estenose do aqueduto cerebral, permeabilidade de ventriculostomias, hidrocefalia comunicante27 (em especial a hidrocefalia de pressão normal), anomalias da transição craniovertebral e nas siringomielias. A ausência de sinal de fluxo no aqueduto é anormal e indica sua estenose. Em condições normais, a intensidade do sinal de fluxo é muito maior nas cisternas basais que no aqueduto; nas hidrocefalias comunicantes há uma inversão dessa relação, e a velocidade de fluxo no aqueduto aumenta até se tornar maior que nas cisternas, presumivelmente por menor expansibilidade das artérias ou por redução da complacência do saco dural raquiano. É importante notar que os cateteres de derivação ventricular apresentam velocidade baixa e inconstante, cuja detecção é difícil pelas sequências de estudo de fluxo liquórico, fazendo que o estudo de fluxo por RM não seja útil para esse tipo de análise.

Contraindicações absolutas para a realização do exame de RM incluem portadores de marca-passo cardíaco, estimuladores elétricos, clipes metálicos de aneurisma cerebral e fragmentos metálicos intraoculares. Portadores de outros tipos de materiais metálicos devem ser submetidos a uma análise criteriosa, a fim de serem liberados ou não para a realização do exame, incluindo a análise da relação custo-benefício.

O contraste utilizado na RM é o gadolínio, sendo utilizado para a detecção e caracterização das lesões que têm quebra da barreira hematoencefálica. As contraindicações ao uso do gadolínio são relativamente poucas, incluindo antecedentes alérgicos específicos, gestantes (contraindicação relativa, seu uso geralmente é evitado, ao menos no





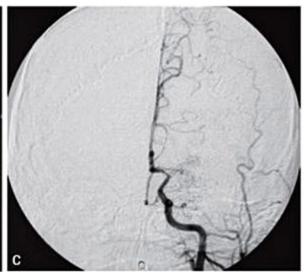


Figura 30. Paciente com infarto recente nucleocapsular esquerdo associado à oclusão da artéria cerebral média correspondente. Imagem de RM no plano axial ponderada em difusão (A) demonstra hipersinal na região do infarto, com coeficientes aparentes de difusão reduzidos no mapa (não mostrado), sugerindo infarto agudo. A angiografia por RM das artérias intracranianas não evidencia sinal de fluxo na artéria cerebral média esquerda (B) desde sua origem, achado confirmado por meio da angiografia por subtração digital (C).

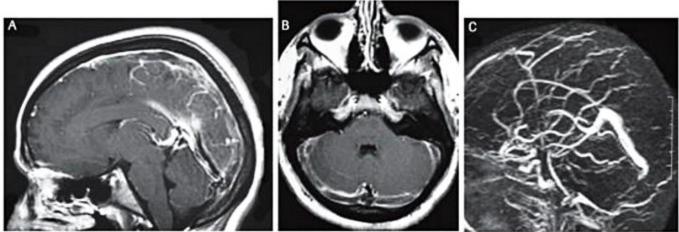


Figura 31. Paciente com trombose venosa cerebral. Imagem de RM no plano sagital (A) e axial (B), ponderadas em T1 após a administração de gadolínio, evidenciam falhas de enchimento no seio sagital superior, seios transversos e sigmoides bilateralmente. A angiografia por RM venosa intracraniana (C) confirma os achados, com ausência de sinal de fluxo nos seios acometidos, notando-se sinal de fluxo somente nas veias cerebrais internas, veia de Galeno, basais de Rosenthal, seio sagital inferior e seio reto.

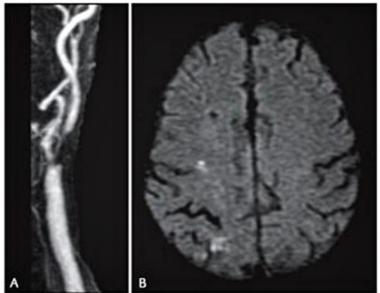


Figura 32. Paciente de 67 anos. A angiografia por RM das artérias cervicais, com o uso do contraste paramagnético, demonstra estenose grave da origem da artéria carótida interna direita, por presença de placas ateromatosas na parede posterior do vaso (A). Imagem de RM no plano axial, ponderada em difusão (B), demonstra pequenos infartos recentes corticais nos lobos frontal e parietal à direita, por provável embolia arterioarterial, caracterizados por hipersinal nessa sequência e redução dos coeficientes aparentes de difusão (não mostrado).

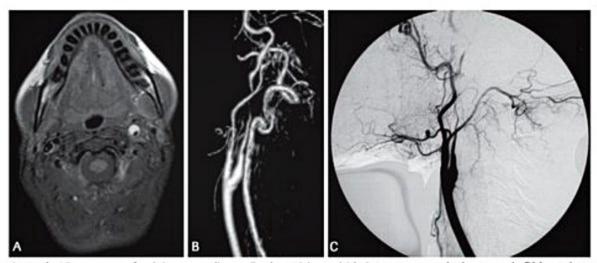


Figura 33. Paciente de 42 anos, sexo feminino, com dissecção da artéria carótida interna esquerda. Imagem de RM no plano axial, ponderada em T1 sem o uso do contraste paramagnético e com técnica de supressão do sinal da gordura, permite claramente a identificação do hematoma parietal como área excéntrica de hipersinal com morfologia em crescente (A). A angiografia por RM das artérias cervicais, com o uso do contraste paramagnético (B), demonstra afilamento gradual e de limites regulares da luz da artéria carótida interna esquerda proximal, com fluxo de má qualidade para as porções distais do vaso, aspecto sugestivo de dissecção que é confirmado por meio da angiografia por subtração digital (C). Note que a detecção do hematoma parietal não é possível em nenhuma das técnicas angiográficas, que permitem o diagnóstico de dissecção apenas por meio de achados indiretos.

primeiro trimestre) e insuficência renal aguda ou crônica moderada ou grave. Recentemente a identificação da fibrose sistêmica nefrogênica, associada ao uso de gadolínio em pacientes com insuficiência renal aguda ou crônica moderada e grave, ampliou a gama de contraindicações ao uso de gadolínio²⁸. Desse modo, o uso do gadolínio nos pacientes com insuficiência renal deve ser discutido com cuidado, e a menor dose possível deve ser empregada, evitando-se o uso em pacientes com insuficiência renal grave ou moderada.

No mundo em 2012 existiam aproximadamente 20.000 aparelhos de RM sendo utilizados na prática clínica, e a grande maioria com campo de 1,5 ou menos frequentemente de 3,0 T. Novas tecnologias com campos maiores estão sendo utilizadas para pesquisa com aparelhos de 7,0 T, permitindo imagens mais avançadas tanto estruturais como funcionais²⁹.

Angiografia digital diagnóstica e terapêutica

A neurorradiologia vascular intervencionista é a especialidade da radiologia que se dedica à abordagem diagnóstica e terapêutica das doenças vasculares do sistema nervoso, da cabeça e do pescoço e caracteriza-se pelo uso de dois tipos de instrumentos: equipamento radiológico com recursos de subtração digital e radioscopia de alta definição e cateteres, que podem ser guiados até vasos de diversos calibres. A injeção intra-arterial de contraste e documentação das diversas fases da circulação constitui sua face diagnóstica (angiografia). O cateterismo com a finalidade de depositar material obliterante (embolização) ou de desobstruir a luz dos vasos (angioplastia) é seu lado terapêutico (Figura 34).

A angiografia cerebral é um método que permite estudar ao mesmo tempo os vasos extra e intracranianos, de maneira seletiva e dinâmica, com sensibilidade e especificidade altas para doenças cerebrovasculares. Por isso, apesar de estar associada com 0,5 a 1% de complicações relacionadas à punção arterial, ao cateterismo e ao uso de contraste iodado e apesar de existirem métodos não invasivos de exploração da circulação encefálica, a angiografia mantém a sua utilidade quando bem indicada e realizada.

Os procedimentos de intervenção endovascular estão mais próximos de procedimentos cirúrgicos que de exames radiológicos, necessitando recuperação pós-operatória ou terapia intensiva, acesso rápido a TC e centro cirúrgico de prontidão para complicações. Os cateteres usados para intervenção são coaxiais, um sistema no qual um cateter-guia mais calibroso é locado nas artérias cervicais e, por meio deste, um microcateter é avançado distalmente, chegando até aos ramos intracranianos. Diversos materiais embolizantes incluindo êmbolos líquidos, adesivos plásticos, partículas, balões destacáveis e molas, bem como o uso de prótese endovascular (stent), podem ser usados na radiologia intervencionista terapêutica. As principais aplicações da angiografia terapêutica acontecem no tratamento endovascular de aneurismas e no de estenoses arteriais.

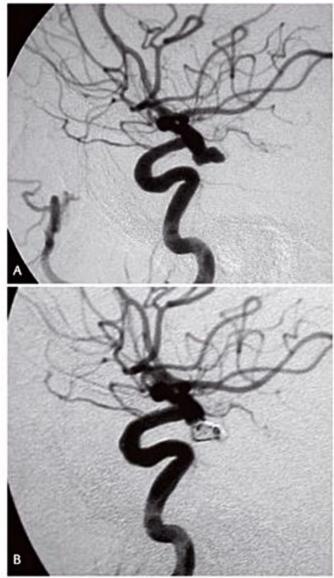


Figura 34. Imagem de angiografia digital demonstrando aneurisma da artéria comunicante posterior (A). Após a embolização por via endovascular observa-se oclusão do aneurisma (B).

Considerações finais

Os métodos de diagnóstico por imagem aplicados à neurologia constituem uma ferramenta atualmente indispensável na abordagem das doenças do SNC.

Tópicos relevantes (pontos-chave):

A radiografia simples nos dias de hoje não apresenta aplicação prática significativa.

A ultrassonografia, embora seja um método dependente da experiência do examinador, tem aplicações relacionadas ao estudo de recém-nascidos (hemorragia intracraniana) e no auxílio a procedimentos cirúrgicos (intraoperatório).

O uso do Doppler acoplado ao ultrassom permite estudos vasculares da região cervical e intracraniana.

A TC é excelente na detecção de hemorragia intracraniana aguda (subaracnoide ou parenquimatosa) e de calcificações.

A TC multidetectores permite aquisições volumétricas que possibilitam reconstruções multiplanares, angiografias e estudos da perfusão cerebral.

A RM é hoje o método de imagem de escolha no diagnóstico de diversas afecções encefálicas. Na RM podem ser obtidos diversos conjuntos de imagens (sequências), permitindo o estudo de diferentes aspectos anatômicos e funcionais do sistema nervoso central.

Contraindicações absolutas para a realização da RM incluem portadores de marca-passo cardíaco, estimuladores elétricos, clipes metálicos de aneurisma cerebral e fragmentos metálicos intraoculares.

A angiografia digital está relacionada à abordagem diagnóstica e terapêutica das doenças vasculares do encéfalo, lançando mão de catéteres, próteses endovasculares e de materiais de embolização.

Referências bibliográficas

- Langen HJ, Klein HM, Wein B, Schiwy-Bochat KH, Stargardt A, Gunther RW. Digital radiography versus conventional radiography for the detection of a skull fracture under varying exposure parameters. Invest Radiol. 1993;231-4.
- Mazonakis M, Damilakis J, Raissaki M, Gourtsoyiannis N. Radiation dose and cancer risk to children undergoing skull radiography. Pediatr Radiol. 2004;624-9.
- Pasman P, Twijnstra A, Wilmink J, Leffers P. The value of skull radiography in patients with head trauma. J Belge Radiol. 1995;169-71.
- Abrão N, Amaro Jr E, Cerri GG. Atlas de Neurosonografia. 1.ed. São Paulo: Sarvier: 1998.
- Go JL, Zee CS. Unique CT imaging advantages. Hemorrhage and calcification. Neuroimaging Clin N Am. 1998;541-58.
- van der Schaaf I, van Leeuwen M, Vlassenbroek A, Velthuis B. Minimizing clip artifacts in multi CT angiography of clipped patients. AJNR Am J Neuroradiol. 2006;60-6.
- Gupta A, Baradaran H, Kamel H. Evaluation of computed tomography angiography plaque thickness measurements in high grade carotid artery stenosis. Stroke. 2014;45(3):740-5.
- Castillo M, Alvarez H. Acute stroke: Basic concepts and use of imaging for clinicians. JBR-BTR. 2013;96(1):3-9.
- Lefkopoulos A, Haritanti A, Papadopoulou E, Karanikolas D, Fotiadis N, Dimitriadis AS. Magnetic resonance imaging in 120 patients with intractable partial seizures: a preoperative assessment. Neuroradiology. 2005;352-61.
- Castillo M, Mukherji SK. Clinical applications of FLAIR, HASTE, and magnetization transfer in neuroimaging. Semin Ultrasound CT MR. 2000;417-27.

- Splendiani A, Puglielli E, De Amicis R, Necozione S, Masciocchi C, Gallucci M. Contrast-enhanced FLAIR in the early diagnosis of infectious meningitis. Neuroradiology. 2005;591-8.
- Robison R, Bhuta S. Susceptibility-weighted imaging: current utility and potential applications. J Neuroimaging, 2011;21(4):e189-204.
- Haller S, Pereira VM, Lazeyras F, et al. Magnetic resonance imaging techniques in white matter disease: Potencial and limitations. Top Magn Reson Imaging. 2009;20(6):301-12.
- Khan R, Nael K, ErlyW. Acute stroke: what clinicians need to know. Am J Med. 2013;126(5):379-86.
- Lerner A, Morgensen MA, Kim PE, et al. Clinical applications of diffusion tensor imaging. Word Neurosurg. 2013; Aug 3. pii: S1878-8750(13)00897-8.
- Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, van Zijl PC, Mori S. Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. Radiology. 2004;77-87.
- Essig M, Nguyen TB, Shiroishi MS, et al. Perfusion MRI: the five most frequently asked questions. AJR Am J Roentgenol. 2013;201(3)/;W495-510.
- Detre JA, Rao H, Wang DJJ, et al. Applications of arterial spin labeleled MRI in brain. J mag Reson Imaging. 2012;35(5):1026-37.
- Bertholdo D, Watcharakorn A, Castillo M.Brain proton magnetic resonance spectroscopy: introdutcion and overview. Neuroimaging Clin N Am. 2013;23(3):359-80.
- Currie S, Hajivassiliou M, Craven IJ, et al. Magnetic resoance spectroscopy of the brain. Postgrad Med J. 2013;89(1048):94-106.
- Ogawa S, Lee T-M, Nayak AS, Glynn P. Oxigenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. J Magn Reson Med. 1990:68-78.
- Buxton RB, Uludag K, Dubowitz DJ, Liu TT. Modeling the hemodynamic response to brain activation. Neuroimage. 2004;S220-33.
- Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. Proc Natl Acad Sci USA. 1986;1140-4.
- Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. Proc Natl Acad Sci USA. 1992;5675-9.
- Fernandez G, Specht K, Weis S, Tendolkar I, Reuber M, Fell J, et al. Intrasubject reproducibility of presurgical language lateralization and mapping using fMRI. Neurology. 2003;969-75.
- Summers PE, Jarosz JM, Markus H. MR angiography in cerebrovascular disease. Clin Radiol. 2001;437-56.
- Lowowska-Kaniewska D, Oles A. Imaging examinations in children with hydrocephalus. Adv Med Sci. 2007;52(s1):176-9.
- Daftari Besheli L, Aran S, Shaqdan K, et al. Current status of nephrogenic systemic fibrosis. Clin Radiol. 2014, Feb 28.pii: S0009-9260(14)00026-9.
- Moser E, Stahlberg F, Ladd ME, Trattnig S. 7-T MR-from research to clinical applications? NMR Biomed. 2012;25(5):695-716.

Eletroneuromiografia

Carlos Otto Heise

SUMÁRIO

Introdução, 584

Estudo da condução nervosa, 585

Eletromiografia com agulha, 586

Lesões nervosas localizadas, 587

Polineuropatias e neuropatias múltiplas, 589

Fraqueza muscular, 590

Hiperatividade muscular, 591

Considerações finais, 591

Referências bibliográficas, 591

Introdução

A eletroneuromiografia é um exame neurofisiológico para avaliação do sistema nervoso periférico, baseado na análise de sinais elétricos ao longo do tempo, obtidos por pares de eletrodos colocados estrategicamente. Trata-se de um exame funcional, que fisicamente corresponde a uma série de traçados de voltagem por tempo, de forma análoga ao que ocorre com o eletrocardiograma ou o eletroencefalograma (não há imagem). A eletroneuromiografia está indicada na investigação de doenças neuromusculares ou na avaliação de lesões nervosas periféricas¹. Costuma-se dizer que a eletroneuromiografia é uma extensão do exame neurológico. De fato, o raciocínio usado para topografar as lesões é muito similar ao utilizado rotineiramente pelo neurologista e padece das mesmas limitações: é uma avaliação examinador-dependente que requer colaboração do paciente. Outra definição interessante utilizada pelos americanos é de "consulta eletrodiagnóstica"². Da mesma forma que uma consulta clínica, esse método diagnóstico deve incluir anamnese e exame clínico objetivo, formulação de hipóteses diagnósticas e elaboração de um protocolo contendo vários testes que visam confirmar ou afastar estas possibilidades. Sendo assim, não há um protocolo fixo, nem mesmo para uma mesma região corpórea. Uma "eletroneuromiografia de membros superiores" para avaliar uma síndrome do túnel do carpo é diferente de outra para avaliar neuropatia ulnar no cotovelo. Se determinada hipótese não foi aventada no momento do exame, pode haver sérias limitações para excluí-la a posteriori. É fundamental haver boa comunicação entre o médico solicitante e o neurofisiologista, de maneira que o exame possa de fato ajudar a responder a pergunta clínica. Deve-se explicitar a hipótese diagnóstica na solicitação do exame ou inserir dados clínicos relevantes para a formulação das hipóteses. A realização do exame geralmente deve ser bilateral, pois as respostas são comparadas lado a lado. Em alguns casos, a avaliação do lado sadio é imprescindível, pois mesmo potenciais indetermináveis podem ser aceitáveis em alguns nervos cutâneos mais proximais.

A eletroneuromiografia é um exame desconfortável, por conta de aplicação de estímulos elétricos e inserções com agulha3. A tolerância dos pacientes ao exame é muito variável: há pacientes que chegam a dormir durante o procedimento, enquanto poucos não o suportam. De maneira geral, o exame é bem tolerado sem necessidade de sedação ou anestesia. O uso de sedativos prejudica a colaboração do paciente. Complicações são excepcionais4 e geralmente estão relacionadas ao uso de medicação anticoagulante: o ideal é suspender a medicação antes da eletromiografia, se possível. Pacientes com marca-passo podem ser submetidos à estimulação elétrica5, mas se evita estimular sítios nas proximidades do dispositivo. A estimulação elétrica repetitiva de alta frequência pode oferecer riscos a pacientes com desfibriladores implantados, pois o aparelho teoricamente poderia interpretar o artefato elétrico como arritmia. A estimulação elétrica nas proximidades de um cateter venoso central não deve ser realizada, pois o cateter com solução salina funciona como uma via de baixa impedância direta ao coração. Eventualmente são descritas outras complicações, como infecções cutâneas ou pneumotórax. Este último geralmente está associado à avaliação da musculatura intercostal ou diafragma, mas já foi descrito na avaliação de músculos da cintura escapular e mesmo da musculatura paravertebral cervical⁶. Recomenda-se a utilização de termo de consentimento informado. O paciente ou seu responsável são sempre soberanos para interromper o exame se assim desejarem, estando cientes das limitações impostas por essa atitude na conclusão do processo. Como tudo na medicina, deve-se sempre avaliar a relação custo-benefício do procedimento.

A eletroneuromiografia é composta habitualmente por duas etapas: o estudo de condução nervosa e a eletromiografia propriamente dita. No estudo de condução nervosa, aplica-se um estímulo elétrico com o intuito de ativar as fibras de um determinado nervo e capta-se a resposta produzida a distância. Essa resposta pode ser motora, sensitiva ou mista. O registro das respostas normalmente é feito com eletrodos de superfície colados na pele do paciente, mas em alguns estudos especiais podem ser utilizadas agulhas. Na eletromiografia, usa-se um eletrodo de agulha para registrar a atividade elétrica na intimidade do tecido muscular, tanto em repouso como durante a contração. Nessa fase não há necessidade de estímulos elétricos. O estudo de condução nervosa e a eletromiografia são habitualmente realizados em sequência, pois produzem informações complementares. Contudo, em situações específicas podem ser realizados de forma dissociada. O estudo de condução nervosa pode ser feito isoladamente em pacientes sob o uso de anticoagulantes ou em situações específicas como síndrome do túnel do carpo ou lesões nervosas agudas. A eletromiografia com agulha pode ser utilizada de forma isolada para caracterização de distúrbios do movimento, como no mapeamento de distonias.

Estudo da condução nervosa

A quantidade de estímulo elétrico utilizada para a ativação nervosa é variável e depende do nervo em questão, da espessura do tecido adiposo, impedância da pele e geometria do estimulador. Nos aparelhos modernos, a intensidade do estímulo é medida em corrente (miliampères, mA) e a duração em milissegundos (ms). A carga liberada equivale ao produto das duas. Normalmente, o estímulo é aumentado de modo gradativo, até que a resposta obtida se estabilize. A partir de determinada intensidade, a resposta não aumenta mais, pois foram estimuladas todas as fibras de interesse no nervo estudado (dito estímulo supramáximo). Em algumas situações, pode ser dificil obter um estímulo supramáximo, sobretudo na estimulação proximal de pacientes obesos.

O estudo da condução nervosa pode ser dividido em condução motora, condução sensitiva e respostas tardias7. Na condução motora, o estímulo é feito no nervo, e a resposta é captada no músculo alvo. Como somente as fibras motoras fazem sinapse no músculo, somente essas são avaliadas. Uma única fibra nervosa inerva diversas fibras musculares, o que amplifica muito a resposta obtida. As respostas são obtidas após poucos milésimos de segundo e são da ordem de milésimos de volts (milivolts, mV). O tamanho da resposta é conhecido como amplitude e é um parâmetro muito importante. Como entre o nervo e o músculo interpõe-se uma sinapse que consome tempo, não é possível calcular a velocidade de condução motora com um único sítio de estímulo. Obtém-se a chamada latência distal motora, que é padronizada para cada nervo. Se o mesmo nervo for estimulado adicionalmente em outro sítio proximal, pode-se subtrair a latência distal e calcular a velocidade de condução motora entre os dois

pontos de estímulo (Figura 1). A velocidade de condução motora é igual ao quociente da distância entre os pontos de estímulo em milímetros pela diferença de latências motoras em milissegundos e é expressa em metros por segundo (m/s)8.

Na condução nervosa sensitiva, tanto o estímulo quanto a captação são realizados sobre o nervo estudado. Sendo assim, é possível calcular a velocidade de condução nervosa com um único sítio de estimulação. A velocidade de condução sensitiva é similar à velocidade de condução motora, mas a amplitude dos potenciais é cerca de mil vezes menor, sendo medida em microvolts (μV). O estímulo pode ser dado na periferia, e o potencial registrado, no tronco do nervo (dito ortodrômico), ou mais frequentemente, o estímulo é aplicado no tronco nervoso, e a resposta é obtida na periferia (no sentido inverso ao fisiológico, ou antidrômico) (Figura 2). As velocidades medidas são equivalentes nas duas técnicas, porém a amplitude das respostas é maior na condução antidrômica9. Somente as fibras sensitivas grossas são avaliadas pela neurocondução sensitiva.

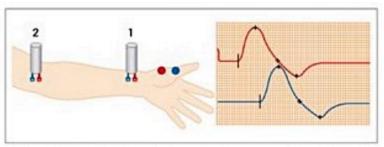
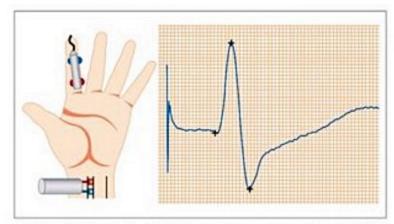


Figura 1. Estudo de condução motora do nervo mediano. O primeiro estímulo elétrico é aplicado no punho, sendo registrado o potencial na parte superior à direita. A seguir, é realizada a estimulação no cotovelo e registrado um potencial semelhante, porém com latência maior (desviado para a direita). A velocidade de condução motora no antebraço é obtida dividindo-se a distância entre os dois pontos de estimulação pela diferença da latência entre os dois potenciais.



■ Figura 2. Estudo de condução sensitiva do nervo mediano, técnica antidrômica. O estímulo é aplicado no punho, e o potencial é captado no dedo. A distância geralmente é fixa (140 mm). Alguns neurofisiologistas padronizam a latência de pico, enquanto outros utilizam a velocidade de condução sensitiva. Para o cálculo desta, divide-se a distância entre os pontos de estímulo e captação pela latência de início do potencial.

Além das respostas motoras diretas observadas na velocidade de condução motora, são analisadas também respostas tardias que ocorrem dezenas de milissegundos depois. Essas respostas refletem impulsos nervosos que trafegam até a medula espinhal e depois voltam pelo nervo até o músculo em questão 10. As ondas F são respostas puramente motoras obtidas pela despolarização antidrômica dos motoneurônios. O reflexo H é o equivalente elétrico do reflexo miotático: são estimuladas fibras sensitivas dos fusos neuromusculares que desencadeiam um reflexo monossináptico medular e determinam uma resposta motora. As respostas tardias são úteis na avaliação de lesões nervosas proximais, como nas lesões de plexo ou raízes. Também são úteis na avaliação de comprometimento difuso ou multifocal, como o que ocorre nas polineuropatias periféricas.

As latências e a velocidade de condução refletem a rapidez do nervo e estão relacionadas às propriedades da mielina. Velocidades de condução diminuídas ou latências aumentadas são encontradas tipicamente em neuropatias desmielinizantes. A amplitude dos potenciais está relacionada ao contingente de axônios no nervo e está reduzida nas afecções axonais. Contudo, o raciocínio não é tão linear¹¹. A velocidade de condução nervosa pode estar levemente diminuída nas neuropatias axonais por causa da perda das fibras de condução mais rápida. Por outro lado, as amplitudes dos potenciais de ação podem estar diminuídas nas neuropatias desmielinizantes em razão da ocorrência de bloqueio de condução ou dispersão temporal patológica. No bloqueio de condução, o potencial motor distal está preservado, mas quando o nervo é estimulado acima do sítio de bloqueio, a resposta obtida é diminuída, pois só uma parte das fibras é capaz de conduzir o estímulo até o músculo. Esse padrão difere da degeneração axonal, em que tanto o potencial distal como o proximal estão reduzidos. Na dispersão temporal patológica, também ocorre queda da amplitude, porém esta é atribuída ao aumento na duração da resposta, que com frequência apresenta decomposição do potencial em vários componentes. Tanto o bloqueio de condução como a dispersão temporal patológica são sugestivos de neuropatia desmielinizante adquirida.

Eletromiografia com agulha

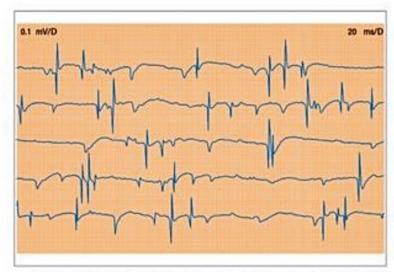
Para realizar a eletromiografia, são utilizados normalmente dois tipos de agulha. Os eletrodos concêntricos são constituídos de uma cânula metálica (eletrodo referência) com um fio de platina no seu interior, que é exteriorizado na ponta da agulha (eletrodo ativo). Os eletrodos monopolares são fios metálicos recobertos de teflon, exceto na ponta da agulha (eletrodo ativo). O eletrodo referência deve ser colado na superfície da pele do paciente. A agulha monopolar é mais barata e produz menos sangramentos. A agulha concêntrica é mais robusta e sofre menos interferência de músculos a distância. As características de registro são um pouco diferentes, porém ambas fornecem as mesmas informações. O principal

fator determinante na escolha da agulha é a experiência do examinador¹².

Os sinais obtidos pelo eletrodo de agulha são dispostos em uma interface gráfica, mas também são representados sonoramente por um alto-falante. O ouvido humano é muito mais eficiente do que a avaliação visual para análise de frequência ou periodicidade. Vários padrões de descarga têm sons característicos. Um neurofisiologista experiente costuma valorizar mais o som do que a imagem durante a eletromiografia.

Durante o repouso muscular não há atividade elétrica, exceto nas proximidades da junção neuromuscular¹³. Os únicos músculos estriados que exibem atividade tônica verdadeira são os esfincteres. Quando as fibras musculares passam a despolarizar espontaneamente, observam-se fibrilações e ondas positivas (Figura 3). Esse tipo de atividade é frequente em casos de desenervação subaguda, mas pode ser observado em algumas miopatias ou trauma muscular. As fibrilações não são visíveis a olho nu, ao contrário das fasciculações, que representam a despolarização de motoneurônios e de todas as fibras musculares por eles inervadas. Outros tipos de atividade espontânea anormal observados na eletromiografia incluem as descargas miotônicas, mioquimias, câimbras e descargas complexas repetitivas.

Define-se como unidade motora um único motoneurônio, seu axônio e todas as fibras musculares por ele inervadas. Todas as fibras musculares de uma unidade motora são do mesmo tipo (tipo I, tipo IIa ou IIb). A unidade motora representa o menor grupo de fibras musculares que pode ser ativado voluntariamente. Essas fibras são ativadas conforme a lei do "tudo ou nada". A graduação de força é obtida pela frequência de descarga das unidades motoras e pelo número de unidades ativas.



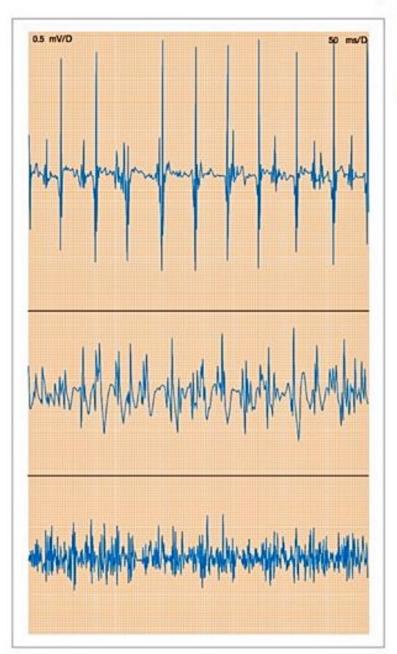
■ Figura 3. Eletromiografia com agulha em repouso evidenciando fibrilações (potencial espiculado orientado para cima) e ondas positivas (potencial em dente de serra orientado para baixo). A disposição do traçado é em cascata (ou seja, cada linha continua com a de baixo). Essas descargas apresentam um padrão rítmico que pode ser ouvido pelo alto-falante. Quando em grande quantidade, como neste exemplo, exibem o som característico de "chuva em telhado de zinco".

As primeiras unidades motoras ativadas são pequenas e contêm fibras musculares tipo I. As fibras tipo II só são ativadas mediante contração moderada ou intensa. A eletromiografia tem dificuldade de avaliar esse tipo de unidade motora em razão da intensa sobreposição. À medida que a força aumenta, são recrutadas mais unidades motoras até que o traçado fique repleto de espículas e não seja mais possível avaliar a morfologia dos potenciais de unidade motora individualmente. Esse tipo de traçado é conhecido como padrão interferencial.

Durante a contração voluntária, os potenciais de unidade motora são captados pelo eletrodo em agulha14. Estes representam a somação têmporo-espacial da despolarização de todas as fibras musculares pertencentes àquela unidade motora. Quando ocorre comprometimento neuropático, há perda de unidades motoras. As unidades motoras sobreviventes reinervam as fibras musculares desenervadas pelo processo de brotamento colateral. Consequentemente, as unidades motoras sobreviventes passam a inervar um número maior de fibras musculares, o que se reflete no aumento da amplitude e da duração dos potenciais. Como a reinervação colateral conduz mais lentamente os impulsos nervosos, ocorre assincronia da despolarização muscular, o que determina o aparecimento de potenciais polifásicos (que cruzam várias vezes a linha de base). As unidades motoras sobreviventes têm que disparar numa frequência mais alta para compensar a fraqueza. No traçado, observamos poucas unidades motoras disparando com frequência aumentada, o que é conhecido como padrão rarefeito. Se todas as unidades motoras forem comprometidas, não se observam potenciais durante a tentativa de contração. Nas miopatias, o número de unidades motoras é normal. Contudo, há perda de fibras musculares, o que determina a diminuição funcional da unidade motora. Assim, os potenciais obtidos têm duração e amplitude reduzidas. Também ocorrem potenciais polifásicos pela diferença de diâmetro das fibras musculares (pois conduzem o potencial de ação com velocidades diferentes). Para compensar a fraqueza, o paciente realiza um recrutamento excessivo de unidades motoras, conhecido como padrão paradoxal (muitas unidades motoras ativas, porém a força gerada é pequena) (Figura 4).

Lesões nervosas localizadas

A eletroneuromiografia é útil na confirmação de lesões nervosas localizadas, como neuropatias compressivas, lesões traumáticas, radiculopatias por problemas na coluna vertebral, paralisia facial, entre outras. Além do diagnóstico nosológico, a eletroneuromiografia é útil no mapeamento topográfico e na avaliação da gravidade da lesão. Uma limitação importante diz respeito ao diagnóstico etiológico. Embora possa fornecer pistas importantes (p. ex., diferenciar entre lesão axonal ou desmielinizante), a eletroneuromiografia não pode determinar a origem do comprometimento do nervo.



■ Figura 4. Eletromiografia com agulha durante a contração voluntária. No exemplo acima, observam-se poucos potenciais de unidade motora, incluindo um potencial gigante, disparando com alta frequência, configurando um padrão neuropático. No traçado central, observa-se um padrão normal com vários potenciais de unidade motora sobrepostos. No exemplo inferior, observa-se o recrutamento excessivo de muitas unidades motoras polifásicas e com amplitudes reduzidas, configurando um padrão miopático. O som de cada padrão também é distinto, tendo um timbre mais grave nas neuropatias e mais agudo nas miopatias.

Nem todos os nervos são acessíveis à avaliação eletroneuromiográfica. Alguns nervos são tecnicamente difíceis de avaliar, enquanto para outros não há técnicas viáveis disponíveis, como para os nervos genitofemoral ou o ramo maxilar do trigêmeo. Outro problema diz respeito ao tempo de lesão¹⁵. Imediatamente após uma lesão axonal traumática, o segmento distal permanece funcionando por alguns dias. A queda da amplitude do potencial motor no estudo de condução demora cerca de 7 dias, enquanto a queda da amplitude do potencial sensitivo demora 10 a 14 dias. Alterações no repouso muscular demoram cerca de 3 a 4 semanas, sendo mais precoces para músculos proximais. Sinais de reinervação crônica demoram meses para aparecer e geralmente não desaparecem mais, mesmo que o quadro clínico seja resolvido.

A seguir, são expostas brevemente as principais indicações:

- Síndrome do túnel do carpo: trata-se de uma condição muito frequente, particularmente em mulheres a partir da quarta década, causada pela compressão do nervo mediano pelo ligamento transverso do carpo na região do punho. Caracteriza-se por parestesias intermitentes em toda a mão e dor, predominando no período noturno ou de manhã, sendo frequentemente bilateral16. Tipicamente, o paciente melhora com a movimentação dos membros e apresenta testes provocativos positivos, como os sinais de Phalen e Tinel. Pode evoluir com perda da sensibilidade e, em casos avançados, atrofia da eminência tenar. Existem vários testes neurofisiológicos com alta sensibilidade, porém um exame normal não exclui a possibilidade de uma compressão discreta. Por outro lado, a desmielinização do nervo mediano no punho pode ser assintomática e não é sinônimo de síndrome do túnel do carpo. O estudo de condução nervosa faz o diagnóstico e quantifica a intensidade da lesão 17. A eletromiografia com agulha raramente fornece informações adicionais, salvo na presença de radiculopatia concomitante.
- 2. Outras neuropatias compressivas: da mesma forma que a síndrome do túnel do carpo, geralmente se iniciam com desmielinização focal, seguida de degeneração axonal secundária. Existem várias síndromes clínicas distintas, dependendo do nervo comprometido^{18,19}. As principais estão listadas no Quadro 1.
- 3. Radiculopatias: geralmente são determinadas por compressões mecânicas das raízes nervosas por hérnias de disco ou espondiloartose. São comuns na região lombar baixa e cervical. A sintomatologia inclui dor na região

- paravertebral e sintomas variados no membro correspondente, dependendo da raiz acometida. Os sinais clínicos para topografar a raiz acometida estão no Quadro 2. Como a lesão nervosa é proximal ao gânglio sensitivo dorsal (dita pré-ganglionar), não há degeneração sensitiva na eletroneuromiografia, mesmo no paciente com hipoestesia²⁰. O exame só será positivo na presença de degeneração axonal motora. Vale lembrar que sinais de desenervação no repouso podem demorar até 3 a 4 semanas para tornarem-se evidentes na eletromiografia com agulha e que exames mais precoces apresentam baixa sensibilidade.
- 4. Lesões traumáticas de nervos: além de confirmar o diagnóstico, a eletroneuromiografia é útil na avaliação prognóstica e eventual indicação cirúrgica. Como o processo de degeneração walleriana é lento, avaliações realizadas antes de 2 semanas subestimam a gravidade da lesão.
- 5. Lesões dos plexos nervosos: geralmente afetam o plexo braquial e mais raramente o plexo lombossacral. As causas mais comuns são trauma, neuropatias inflamatórias (amiotrofia neurálgica e amiotrofia diabética) e infiltrações neoplásicas²¹. A eletroneuromiografia fornece dados úteis para o prognóstico²² e o eventual planejamento cirúrgico dessas lesões.
- 6. Paralisia facial: o diagnóstico clínico é fácil, mas a eletroneuromiografia é útil na avaliação prognóstica das lesões. Para isso, o ideal é realizar o exame com pelo menos 7 dias da instalação do déficit. Avaliações mais precoces podem subestimar o grau de lesão.
- 7. Outras neuropatias: lesões do nervo pudendo podem determinar incontinência urinária e fecal, disfunção erétil ou dor pélvica. Lesões do nervo laríngeo recorrente podem determinar paralisia da corda vocal. Avaliações neurofisiológicas do assoalho pélvico ou da laringe não são amplamente disponíveis.

Nervo/sítio	Sintomas motores	Sintomas sensitivos
Nervo ulnar no cotovelo (retroepicondilar ou túnel cubital)	Fraqueza dos músculos intrínsecos da mão; atrofia interóssea; garra ulnar	Hipoestesia no 4º e 5º dedos, região hipotenar e face dorsal medial da mão
Nervo ulnar no punho (canal de Guyon)	Fraqueza dos músculos intrínsecos da mão; atrofia interóssea; garra ulnar	Hipoestesia no 4º e 5º dedos da mão; não compromete a região hipotenar ou o dorso
Nervo radial no braço (paralisia de sábado à noite)	Fraqueza para extensão do punho e dos dedos	Hipoestesia no 1º espaço interósseo dorsal da mão
Nervo interósseo posterior no cotovelo	Fraqueza para extensão dos dedos, preservando a extensão do punho	Dor no cotovelo; não há déficit sensitivo
Nervo fibular no joelho (cabeça da fibula)	Fraqueza para dorsiflexão e eversão do pé e extensão dos dedos	Hipoestesia no dorso do pé e face lateral da perna
Nervo tibial no tornozelo (túnel do tarso)	Atrofia dos músculos intrínsecos do pé, garra plantar	Dor e hipoestesia da face plantar do pé
Nervo cutâneo lateral da coxa na região inguinal (meralgia parestésica)	Não há	Parestesias, hipoestesia e queimação na face anterolateral da coxa
Nervos interdigitais na região da cabeça dos metatarsos (neuroma de Morton)	Não há	Dor plantar no antepé e hipoestesia nos dedo 3º e 4º ou 2º e 3º do pé

Raiz	Dor	Hipoestesia	Déficit motor/Reflexo
C5	Ombro, lateral do braço	Lateral do braço	Abdução do braço; reflexo bicipital
C6	Ombro, lateral do braço e antebraço	Lateral do antebraço, polegar	Flexão do cotovelo; reflexo bicipital
C7	Região tricipital, dorso do antebraço	Dedo médio e indicador	Extensão do antebraço; reflexo tricipital
C8	Face medial do braço e antebraço	Dedo anular e mínimo	Flexão do polegar, reflexo flexor dos dedos
L2-L3	Região inguinal e face anterior da coxa	Região inguinal e face anterior da coxa	Flexão da coxa; reflexo patelar
L4	Face anterior da coxa e joelho	Face medial da perna	Extensão da perna; reflexo patelar
L5	Face lateral da coxa e da perna	Dorso do pé e hálux	Extensão do hálux; reflexo semitendinoso
S1	Face posterior da coxa e perna	Planta do pé, dedo mínimo	Flexão plantar; reflexo aquileu

Polineuropatias e neuropatias múltiplas

São condições muito comuns na prática clínica, particularmente em pacientes idosos. O diagnóstico etiológico das polineuropatias é um dos grandes desafios clínicos cotidianos, pois há centenas de possibilidades. Não é possível estabelecer um diagnóstico da causa da polineuropatia em cerca de um quarto dos pacientes. Embora a eletroneuromiografia não possa fornecer o diagnóstico etiológico por si mesma, ela é importante na caracterização da doença para uma abordagem diagnóstica mais racional.

Por meio da eletroneuromiografia, pode-se caracterizar os tipos de fibras envolvidas, a distribuição do comprometimento, a fisiopatologia do processo e os aspectos relacionados à evolução temporal23. As fibras envolvidas podem ser sensitivas ou motoras. Alguns laboratórios de neurofisiologia dispõem também de testes para a avaliação de fibras autonômicas, como provas sudomotoras e o estudo da variabilidade da frequência cardíaca. Uma limitação importante da eletroneuromiografia diz respeito à avaliação de fibras sensitivas finas, relacionadas à sensibilidade térmica e dolorosa. Quanto à distribuição, a eletroneuromiografia pode demonstrar assimetrias ou diferenças em relação ao padrão mais comum "comprimento-dependente". A maioria das polineuropatias periféricas apresenta comprometimento inicial nos pés, com evolução centrípeta e simétrica. Assimetrias importantes ou a presença de comprometimento não homogêneo em nervos paralelos são indicativas de mononeuropatia múltipla, doença potencialmente mais grave e que apresenta possibilidades diagnósticas mais restritas. Quanto à fisiopatologia, as neuropatias podem ser desmielinizantes ou axonais. Nem sempre é possível fazer essa distinção (conforme comentado no item "Estudo de condução nervosa"), e por vezes é relatado um "padrão misto". A grande maioria das neuropatias é de padrão axonal. Padrões desmielinizantes são encontrados em neuropatias imunomediadas e em neuropatias hereditárias. Enquanto nestas a desmielinização geralmente é homogênea, nas neuropatias imunomediadas ocorre comprometimento desmielinizante multifocal (Figura 5). Por fim, a eletroneuromiografia pode fornecer dados úteis quanto à evolução da doença. A eletromiografia com agulha indica se há sinais de reinervação crônica ou sinais de desnervação ativa no repouso. Exames seriados

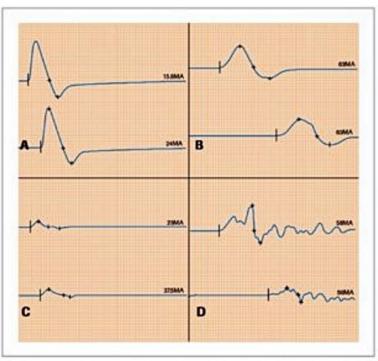


Figura 5. Avaliação do padrão fisiopatológico de neuropatia pelo estudo de condução motora. Em A, observa-se um estudo de condução motora normal do nervo mediano. Em B, há um aumento das latências (potenciais deslocados para a direita), preservando a amplitude dos potenciais. Esse padrão é encontrado nas desmielinizações homogêneas, como o que ocorre em algumas neuropatias hereditárias. Em C, as latências estão normais, mas a amplitude das respostas está diminuída. Esse padrão é encontrado nas neuropatias axonais. Em D, observa-se aumento das latências, porém os potenciais apresentam amplitude reduzida, duração aumentada e morfologia polifásica (dispersão temporal patológica). Esse padrão é encontrado nas desmielinizações multifocais, como o que ocorre em algumas neuropatias imunomediadas. Observe que a calibração foi mudada no último quadro e o ganho está dez vezes maior.

permitem comprovar a natureza progressiva ou evidências de recuperação após um episódio agudo.

A avaliação de pacientes com polineuropatia tem algumas limitações. Foi comentado que pacientes com neuropatia de fibras finas (cuja queixa típica é de "pés queimando") podem ter eletroneuromiografia normal²⁴. Outro problema diz respeito à avaliação de pacientes idosos. Ocorre certa deterioração fisiológica dos parâmetros do estudo de condução nervosa com a idade, particularmente nos membros inferiores. Assim, a ausência de potenciais sensitivos nos membros inferiores pode ser aceitável em indivíduos com idade muito avançada. Nesses casos, a avaliação deve ser sempre dos quatro membros. Outros parâmetros técnicos além da idade também interferem nos dados normativos do estudo de condução nervosa e devem ser observados25. O principal é a temperatura: deve-se aquecer os membros se a temperatura cutânea estiver abaixo de 32 °C antes de realizar o exame, pois a velocidade de condução nervosa diminui no frio. Outros parâmetros que interferem nos dados normativos incluem a altura, o sexo e o índice de massa corpórea.

Fraqueza muscular

Fraqueza é uma queixa comum na prática clínica. Ela pode estar relacionada a condições sistêmicas (cardiopatias, distúrbios metabólicos e outros) e ao comprometimento do sistema nervoso central ou do sistema nervoso periférico. Este último pode ser definido como "síndrome da unidade motora" e é o objetivo do exame eletroneuromiográfico. Pode ocorrer fraqueza muscular por disfunção do motoneurônio, do seu prolongamento axonal, da junção neuromuscular ou do músculo propriamente dito. As lesões do axônio ou da bainha de mielina já foram discutidas nos tópicos relacionados às neuropatias. A maioria das neuropatias apresenta sintomas sensitivos associados à fraqueza.

As doenças do neurônio motor manifestam-se como comprometimento axonal puramente motor, com padrão não comprimento-dependente e frequentemente assimétrico²⁶. A ocorrência de fasciculações no repouso é sugestiva, mas não específica. Fasciculações isoladas são comuns em indivíduos normais, particularmente nas porções distais dos membros inferiores. A diferenciação entre radiculopatia e lesão do corno anterior da medula é difícil pela eletroneuromiografia. A principal diferença é a distribuição dos achados. Nos pacientes com suspeita de doença do neurônio motor, devem ser avaliadas quatro regiões distintas: craniana, cervical, torácica e lombossacral. Nas regiões cervical e lombossacral deve haver envolvimento de pelo menos dois segmentos distintos. Para o diagnóstico definido, há necessidade de comprometimento de três das quatro regiões, e para o diagnóstico provável bastam duas regiões²⁷. A mais importante doença do neurônio motor é a esclerose lateral amiotrófica. Para confirmação desse diagnóstico, deve haver degeneração dos neurônios motores superiores e inferiores. A eletroneuromiografia só avalia o neurônio motor inferior, portanto não pode dar o diagnóstico isoladamente.

As doenças da junção neuromuscular frequentemente apresentam envolvimento da musculatura ocular extrínseca. A principal representante desse grupo é a miastenia gravis, que tipicamente exibe fatigabilidade e oscilações dos sintomas com piora vespertina. O estudo de condução nervosa e a eletromiografia convencional são normais nesses casos. Na verdade, casos graves podem até exibir alterações miopáticas e induzir um diagnóstico errôneo. Existem testes próprios para esse diagnóstico que não fazem parte do exame de rotina: incluem o teste de estimulação repetitiva e a eletromiografia de fibra única. Portanto, é fundamental especificar o teste solicitado no pedido ou ao menos colocar a hipótese na solicitação.

O teste de estimulação repetitiva baseia-se na avaliação da estabilidade da amplitude da resposta motora à estimulação nervosa²⁸. Tipicamente, aplicam-se séries rítmicas de três estímulos por segundo. Se houver queda maior do que 10% da amplitude do quarto ou quinto potencial em relação ao primeiro, o teste é considerado positivo. A positividade do teste é maior em músculos clinicamente fracos, em particular nos músculos faciais ou apendiculares proximais. Contudo, o teste não é específico e pode haver decremento em outras doenças neuromusculares, razão pela qual sempre deve ser feita uma eletroneuromiografia convencional.

A eletromiografia de fibra única é um teste muito especializado e de disponibilidade restrita. O exame era tradicionalmente realizado com um tipo de agulha especial, mas recentemente tem sido utilizada a agulha concêntrica com bons resultados²⁹. Nesse teste, é avaliada a variabilidade no tempo da transmissão neuromuscular em microssegundos, conhecida como *jitter*. A fraqueza só ocorre quando a junção neuromuscular é bloqueada. Contudo, observamos aumento do *jitter* nessas doenças mesmo antes de ocorrer o bloqueio. O exame apresenta alta sensibilidade, porém também não é específico.

As miopatias são um grupo muito grande de doenças que cursam com fraqueza. A maioria é simétrica e com predomínio proximal. O padrão eletromiográfico observado nas miopatias caracteriza-se por potenciais com amplitudes e durações reduzidas e potenciais polifásicos com proporção aumentada. O diagnóstico neurofisiológico de miopatias não é fácil, e por vezes podem ser empregadas técnicas quantitativas para dar maior confiabilidade aos achados³⁰. Nessas técnicas, o traçado é decomposto em vários potenciais de unidade motora isolados, que são analisados estatisticamente quanto a amplitude e duração (Figura 6).

A eletroneuromiografia não é capaz de fornecer o diagnóstico etiológico das miopatias, embora às vezes possa fornecer algumas pistas. Algumas miopatias exibem fibrilações e ondas positivas abundantes no repouso, particularmente as miopatias inflamatórias. A presença de descargas miotônicas é característica por distrofia miotônica e doenças dos canais iônicos. No entanto, como regra, a eletroneuromiografia fornece apenas o diagnóstico genérico

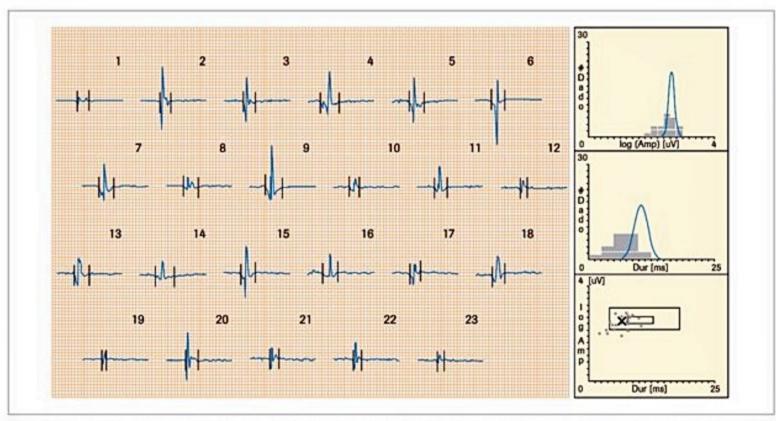


Figura 6. Eletromiografia quantitativa. O traçado foi decomposto em cada potencial de unidade motora que aparece isoladamente à esquerda da figura. Os potenciais são avaliados quanto à amplitude (histograma acima à direita) e à duração (histograma central à direita). Sobrepostas aos histogramas estão as curvas normais esperadas. No gráfico inferior à direita, cada potencial foi plotado em um gráfico de duração (abscissa) por amplitude (ordenada). Cada potencial é representado por um ponto, e a média é representada por um x. Os retângulos representam a área de dispersão normal da média (retângulo interno) e dos potenciais individuais (retângulo externo). O teste é anormal se a média estiver fora da área do retângulo interno ou se mais de 10% dos potenciais individuais estiverem fora do retângulo externo. No caso de miopatia, espera-se um desvio dos pontos para a esquerda e para baixo.

de miopatia, e a investigação etiológica deve ser concluída com outros exames, particularmente testes de biologia molecular e a biópsia muscular. Uma eletroneuromiografia normal também não exclui a possibilidade de miopatia. Já comentamos que o exame tem limitações para avaliar fibras musculares tipo II. Miopatias estruturais congênitas e miopatia iatrogênica por uso de corticosteroides são exemplos de condições nas quais o exame é geralmente normal.

A eletroneuromiografia ajuda a selecionar o músculo para biópsia. Contudo, a avaliação com agulha pode induzir sinais inflamatórios nos pontos de inserção. Assim, o ideal é avaliar um hemicorpo e fazer a biópsia do lado contralateral. O exame com agulha também pode levar a um aumento transitório das enzimas musculares, em particular da creatinofosfoquinase (CPK)³¹. A recomendação é colher as enzimas musculares antes da eletroneuromiografia.

Hiperatividade muscular

A eletromiografia pode ajudar a desvendar alguns tipos de hiperatividade muscular, como miotonia, neuromiotonia e tetania por hipocalcemia, e diferenciar câimbras de contraturas. Vários problemas relacionados ao sistema nervoso central podem determinar hiperatividade muscular, como tremores, distonia, espasticidade, mioclonias, tétano, síndrome da pessoa rígida ou mesmo distúrbios

psiquiátricos. A eletromiografia pode refinar a caracterização clínica dessas condições, como determinar quais os músculos envolvidos ou a frequência do tremor, avaliar se a ativação é síncrona ou alternada entre agonistas e antagonistas, duração e relação temporal dos abalos etc. Uma utilidade terapêutica diz respeito ao mapeamento das distonias para aplicação de toxina botulínica.

Considerações finais

A eletroneuromiografia é um conjunto de testes neurofisiológicos para avaliação do sistema nervoso periférico. Trata-se de uma avaliação examinador-dependente e requer certa colaboração do paciente. Embora muitos tenham receio por conta dos choques e picadas, o exame é geralmente bem tolerado. Para que a eletroneuromiografia seja resolutiva, é fundamental a troca de informações entre o clínico e o neurofisiologista. Uma solicitação detalhada é o primeiro passo. A discussão dos achados diante dos dados clínicos deve ser encorajada e uma breve discussão telefônica pode ser muito proveitosa.

Referências bibliográficas

- Aminoff MJ. Clinical electromyography. In: Electrodiagnosis in clinical neurology, 5th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. P. 233-60.
- Katirji B. The clinical electromyography examination: an overview. Neurol Clin N Am. 2002;20:191-303.
- Fuller G. How to get the most out of nerve conduction studies and electromyography. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76:41-6.

- Al-Shekhlee A, Shapiro BE, Preston DC. Iatrogenic complications and risks of nerve conduction studies and needle electromyography. Muscle Nerve. 2003;27:517-26.
- Rubin DI. Technical issues and potential complications of nerve conduction studies and electromyography. Neurol Clin. 2012;30: 685-710.
- 6. Daube JR, Rubin DI. Needle electromyography. Muscle Nerve. 2009;39:244-70.
- Mallik A, Weir AI: Nerve conduction studies: essentials and pitfalls in practice. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76:23-31.
- Wilbourn AJ. Nerve conduction studies: types, components, abnormalities, and value in localization. Neurol Clin N Am. 2002;20:305-38.
- Dumitru D, Amato AA, Zwarts MJ. Nerve Conduction Studies. In: Dumitru D, Amato AA, Zwarts MJ (eds). Electrodiagnostic Medicine, 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus Inc.; 2002. P. 159-224.
- Fisher MA. H reflexes and F waves: Fundamentals, normal and abnormal patterns. Neurol Clin N Am. 2002;20:339-60.
- Tankisi H, Pugdahl K, Fuglsang-Frederiksen A, Johnsen B, de Carvalho M, Fawcett PR, et al. Pathophysiology inferred from electrodiagnostic nerve tests and classification of polyneuropathies: Suggested guidelines. Clin Neurophysiol. 2005;116:1571-80.
- Dumitru D, Zwarts MJ. Needle Electromyography. In: Dumitru D, Amato AA, Zwarts MJ. (eds). Electrodiagnostic Medicine, 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus Inc.; 2002. p. 159-224.
- Mills KR. The basics of electromyography. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76:32-5.
- Preston DC, Shapiro BE. Needle electromyography: fundamentals, normal and abnormal patterns. Neurol Clin N Am. 2002;20:361-96.
- Bergquist ER, Hammert WC. Timing and appropriate use of electrodiagnostic studies. Hand Clin. 2013;29:363-70.
- Kouyoumdjian JA. Síndrome do túnel do carpo: aspectos atuais. Arq Neuropsiguiatr. 1999:57:504-12.
- Werner RA, Andary M. Electrodiagnostic evaluation of carpal tunnel syndrome. Muscle Nerve. 2011;44:597-607.

- Herrmann DN, Logigian EL. Electrodiagnostic approach to the patient with suspected mononeuropathy of the upper extremity. Neurol Clin N Am. 2002;20:451-78.
- Katirji B. Electrodiagnostic approach to the patient with suspected mononeuropathy of the lower extremity. Neurol Clin N Am. 2002;20:479-501.
- Levin KH. Electrodiagnostic approach to the patient with suspected radiculopathy. Neurol Clin N Am. 2002;20:397-421.
- Ferrante MA, Wilbourn AJ. Electrodiagnostic approach to the patient with suspected brachial plexopathy. Neurol Clin N Am. 2002;20:423-50.
- Heise CO, Siqueira MG, Martins RS, Gherpelli JL. Motor nerve conduction studies for a selection of patients with a poor outcome. J Bone Joint Surg Am. 2009;91:1729-37.
- Wein TH, Albers JW. Eletrodiagnostic approach to the patient with suspected peripheral polyneuropathy. Neurol Clin N Am. 2002;20:503-26.
- Ross MA. Electrodiagnosis of peripheral neuropathy. Neurol Clin. 2012;30:529-49.
- Gooch CL, Weimer LH. The electrodiagnosis of neuropathy: Basic principles and common pitfalls. Neurol Clin. 2007;25:1-28.
- 26. Chad DA. Eletrodiagnostic approach to the patient with suspected motor neuron
- disease. Neurol Clin N Am. 2002;20:527-55.

 27. Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, et al. Electrodiag-
- nostic criteria for ALS. Clin Neurophysiol. 2008;119:497-503.

 28. Katirji B, Kaminski HJ. Eletrodiagnostic approach to the patient with neuromus-
- cular junction disorder. Neurol Clin N Am. 2002;20:557-86.
 29. Stalberg E, Sanders DB. Jitter recordings with concentric needle electrodes. Mus-
- cle Nerve. 2009;40:331-9.

 30. Stalberg E, Nandedkar SD, Sanders DB, Falck B. Quantitative motor unit poten-
- tial analysis, J Clin Neurophysiol. 1996;13:401-22.

 31. Lacomis D. Eletrodiagnostic approach to the patient with suspected myopathy.
- Lacomis D. Eletrodiagnostic approach to the patient with suspected myopathy. Neurol Clin N Am. 2002;20:587-603.

Eletroencefalograma: Indicações e Interpretação

23

Eliana Garzon Joaquina Queiroz Andrade

SUMÁRIO

Introdução, 593

Definição e bases fisiológicas do EEG, 593

Técnicas de registro, 594

Bandas de frequência do EEG, 594

EEG normal do adulto, 594

Ritmos da vigília, 594

Ritmo alfa, 594

Ritmo beta, 595

Ondas teta, 595

Ritmos de sono, 595

Métodos de ativação, 595

Hiperpneia, 595

Fotoestimulação intermitente, 596

Outras provas de ativação, 596

Principais achados eletroencefalográficos, 596

Variantes da normalidade, 596

Anormalidades, 597

Anormalidades não epileptiformes, 597

Atividade lenta contínua, 597

Atividade lenta intermitente, 597

Assimetria, 597

Atenuação, 597

Anormalidades epileptiformes, 597

Paroxismos epileptiformes, 597

Padrões eletrográficos registrados em estado de consciência alterado, 598

Paroxismos epileptiformes periódicos, 598

Complexos periódicos, 598

Ondas trifásicas, 599

Supressão, 599

Surto-supressão, 599

Indicações e interpretação do EEG, 599

EEG nos distúrbios paroxísticos, 599

Registro ictal nas epilepsias, 599

Fenômenos paroxísticos de origem não epiléptica, 600

EEG nos estados de alteração da consciência, 600

EEG nas encefalopatias metabólicas, 600

Encefalopatia hepática, 600

Outras encefalopatias metabólicas, 601

EEG na encefalopatia tóxica, 601

EEG na encefalopatia hipóxica, 601

Lesões supratentoriais, 602

Lesões infratentoriais, 602

Estado de mal epiléptico, 602

Inatividade elétrica cerebral, 602

EEG nas doenças neurodegenerativas, 603

Doença de Alzheimer, 603

Doença de Creutzfeldt-Jakob, 603

Panencefalite esclerosante subaguda, 603

Síndrome da imunodeficiência adquirida, 603

EEG nas infecções do sistema nervoso central, 603

Meningites, 603

Encefalites agudas, 604

Encefalite herpética, 604

Encefalopatias autoimunes, 604

Abscessos cerebrais, 604

EEG nas doenças vasculares, 604

Hemorragia subaracnóidea, 605

EEG nos tumores cerebrais, 605

EEG no traumatismo cranicencefálico, 605

Considerações finais, 605

Referências bibliográficas, 606

Introdução

O registro eletroencefalográfico é utilizado rotineiramente como método auxiliar no diagnóstico e conduta de patologias neurológicas e de condições clínicas com sintomas neurológicos. É um método funcional, único na prática clínica, que permite a análise da atividade elétrica cerebral espontânea, fornecendo importantes dados sobre a fisiologia cerebral, em tempo real. Também é usado como complementar às técnicas de obtenção de imagens anatômicas, particularmente quando alterações estruturais do tecido cerebral não são detectadas. Em certas circunstâncias, fornece informações prognósticas, além de ser essencial para o diagnóstico e a conduta em pacientes com crises epilépticas ou com suspeita de crises. Além disso, é de grande importância na avaliação dos efeitos provocados no cérebro por doenças metabólicas ou distúrbios metabólicos agudos.

Definição e bases fisiológicas do EEG

Eletroencefalograma (EEG) é o registro da atividade elétrica cerebral espontânea, a representação gráfica, ao longo do tempo, da diferença de voltagem entre duas regiões cerebrais distintas, captadas por meio de eletrodos posicionados no couro cabeludo, que reflete as variações de corrente no espaço extracelular, cuja principal fonte é a somatória de potenciais sinápticos inibitórios e excita-

tórios que ocorrem em centenas ou mesmo em milhões de neurônios corticais, influenciados por estruturas subcorticais, tálamo e formação reticular do tronco cerebral^{1,2}.

Além dos potenciais gerados no córtex, alguns padrões rítmicos e periódicos são gerados no tálamo e projetados no córtex. Os fusos de sono, por exemplo, são elementos extensivamente estudados em animais, sobretudo em gatos anestesiados com barbitúricos, nos quais o registro de fusos é abundante. Nesses experimentos, os fusos não estão presentes quando há lesão talâmica. A região geradora dos fusos é provavelmente o núcleo reticular do tálamo, que projeta a atividade rítmica gerada para células talamocorticais, que, por sua vez, a projetam para as células piramidais do córtex^{2,3}.

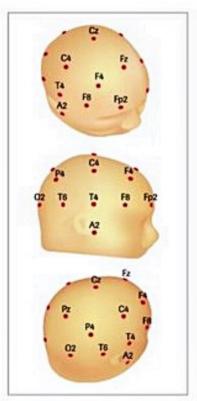
Estruturas subcorticais também exercem um papel moderador da atividade elétrica cerebral normal. As atividades rítmicas do EEG apresentam dessincronização durante períodos de transição de diferentes níveis de sono para o despertar, a chamada reação de despertar. As atividades talâmica e cortical, sincronizadoras, são modificadas na fase de transição para o despertar e o sistema reticular ativador exerce um papel importante nos estados transicionais, modulando o tálamo por meio de núcleos colinérgicos¹⁻³.

Técnicas de registro

O EEG é obtido por meio de eletrodos fixados com pasta condutora ou gel, no couro cabeludo. Os eletrodos são pequenos discos de ouro, prata ou cloreto de prata, posicionados simetricamente no couro cabeludo, nos dois lados da cabeça em áreas predeterminadas pelo Sistema Internacional 10-20 para a colocação de eletrodos (Figura 1). O sistema considera medidas do diâmetro anteroposterior, biauricular e do perímetro cefálico. Os eletrodos são distribuídos em pontos que distam 10 e 20% das medidas obtidas^{4,5}.

O registro das ondas cerebrais é realizado pelo eletroencefalógrafo que utiliza diferentes sistemas de amplificação do sinal. Os potenciais cerebrais correspondem à milionésima parte de um volt – microvolt (µV). Atualmente, a maioria dos registros é obtida em sistemas digitais, com sistema de captação, amplificação, filtro e digitalização do sinal acoplados a um computador. Esse sistema oferece inúmeras vantagens em relação aos antigos sistemas de registro em papel, chamados analógicos, além das facilidades de arquivo, permitem o registro de maior número de canais, reformatação dos dados em montagens diversas, amplificação e escala de tempo, na forma desejada, mesmo após a finalização do registro.

O registro deve ser obtido durante um período mínimo de 30 minutos. O paciente deve permanecer relaxado e com os olhos fechados. Um EEG considerado completo deve ser obtido em vigília, sonolência e sono. Os pacientes são orientados a realizar privação de sono na noite que antecede o exame. A privação de sono é um importante método de ativação para os indivíduos com hipótese diagnóstica de epilepsia. Outros métodos de ativação são a hiperpneia, que consiste em incursões



■ Figura 1. Vista lateral direita, anterolateral e posterolateral dos pontos de colocação de eletrodos, segundo o Sistema Internacional 10-20. Os eletrodos recebem nomenclatura com letras e números. As letras indicam a região cerebral, onde são colocados e por convenção, os números pares ficam à direita e os ímpares à esquerda.

respiratórias profundas e rápidas, em torno de 20 por segundo, durante 5 minutos e fotoestimulação intermitente, que são *flashes* de luz estroboscópica aplicados com frequências variáveis, durante 10 segundos com intervalos de 10 segundos.

Bandas de frequência do EEG

Para a interpretação do registro eletrográfico, são importantes dados sobre a frequência dos ritmos, amplitude, morfologia, localização, idade e estado do indivíduo no momento do registro, se em vigília ou em sono e estado de consciência, confusão, torpor, coma etc.

A frequência da maioria das ondas cerebrais varia entre 0,5 e 500 Hz. Contudo, as faixas de frequência alfa, beta, teta e delta (Figura 2), são as mais relevantes na prática clínica.

EEG normal do adulto

Ritmos da vigília

O EEG do adulto em vigília é constituído pelo ritmo alfa nas regiões posteriores, ritmo beta nas regiões frontocentrais e raras ondas teta, esparsas, isoladas, sem constituir um ritmo (Figura 3).

Ritmo alfa

O ritmo alfa é definido como um ritmo de 8 a 13 Hz; durante vigília; localizado nas regiões posteriores, predominando nas regiões occipitais; obtido com os olhos fe-

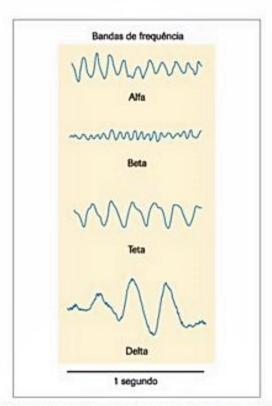


Figura 2. Bandas de frequências encontradas na prática clínica. Alfa (8-13 Hz), beta (> 13-30 Hz), teta (< 8 Hz) e delta (0,5-3,5 Hz).

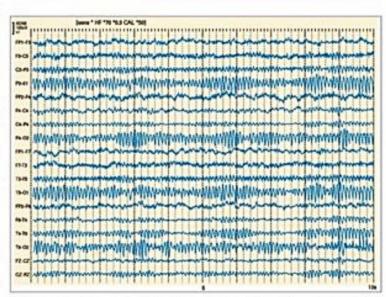


Figura 3. Traçado de vigília em paciente adulto. Ritmo alfa posterior de 10 Hz.

chados, em repouso físico e mental; bloqueado ou atenuado pela abertura dos olhos, atenção e esforço mental⁶.

Ritmo beta

O ritmo beta (> 13-30 Hz) é encontrado praticamente em todos os adultos saudáveis. A faixa de 18 a 25 Hz é a mais comum, frequências acima de 30 Hz raramente são encontradas no registro do escalpo. A atividade beta predomina nas regiões frontocentrais, durante vigília relaxada e sonolência. Benzodiazepínicos, barbitúricos, neurolépticos, antidepressivos, anti-histamínicos, estimulantes e hidrato de cloral produzem aumento da quantidade, da amplitude e da distribuição da atividade beta.

Ondas teta

No adulto normal, em vigília, não há sequência de ondas teta formando um ritmo, mas ondas isoladas, esparsas, observadas em regiões variáveis, mais frequentemente nas áreas frontocentrais, sobretudo em adultos jovens e nas áreas temporais em adultos acima de 60 anos. A atividade teta se torna mais frequente e com amplitudes mais elevadas durante a sonolência.

Ritmos de sono

O sono não REM é subdividido em fases de I a IV. O ciclo se inicia na fase I, chamada sonolência, que é transitória e breve, caracterizada por movimentação ocular lenta, fragmentação do ritmo alfa (Figura 4), aumento da quantidade e amplitude dos ritmos beta e teta nas áreas frontocentrais e aparecimento de elementos de sono como ondas do vértex (Figura 5).

Após a fase transicional, o indivíduo atinge o estágio II de sono, marcado pelo aparecimento dos fusos de sono e complexos K (Figura 6). Os ritmos de base durante o sono II são formados pela mistura de ondas teta e beta e ocasionais ondas delta.

O sono de ondas lentas (estágios III e IV) e sono REM, em geral, não são registrados durante o EEG de rotina, sendo melhor estudados durante um outro exame, a polissonografia.

Métodos de ativação

Hiperpneia

A técnica de ativação pela hiperpneia consiste em respirar rápida e profundamente, em torno de 20 respirações por minuto, durante 5 minutos. Os mecanismos pelos quais ocorre alentecimento da atividade elétrica cerebral e ativação de anormalidades no EEG são bastante discutidos e não há no momento uma única explicação plausível⁷. A intensidade da resposta depende da técnica de rea-

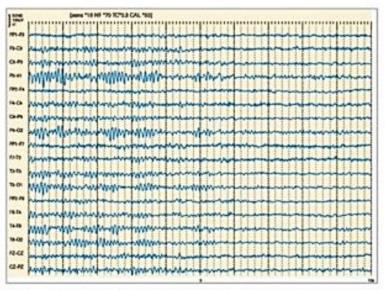


Figura 4. Sonolência. Fragmentação do ritmo alfa.

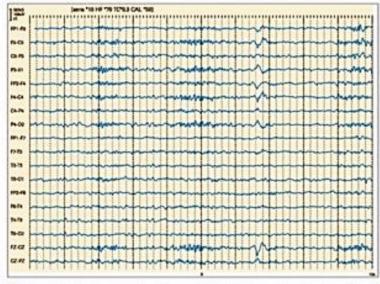


Figura 5. Onda do vértex (elemento fisiológico que indica sono fase I) e fuso de sono (elemento fisiológico que indica sono fase II).

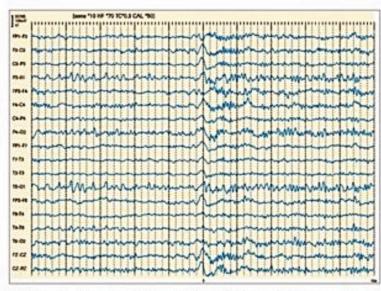


Figura 6. Complexo K (elemento fisiológico que indica sono fase II).

lização, idade do indivíduo, nível de glicemia e condições pulmonares. Respiração vigorosa e hipoglicemia acentuam os efeitos da hiperpneia. Respostas mais proeminentes são encontradas nas crianças e adultos jovens.

A resposta fisiológica da hiperpneia é um aumento crescente da quantidade de ondas teta e delta, de amplitude elevada, de projeção generalizada, com predomínio frontal bilateral. Essa lentificação do registro desaparece dentro do primeiro minuto após o término da hiperpneia e nunca excede dois minutos após o final da prova.

Como respostas anormais, a hiperpneia pode produzir alentecimento focal, em pacientes com lesões estruturais. A ativação de paroxismos epileptiformes, nas epilepsias focais, não é frequente. No entanto, até 80% dos pacientes com epilepsia generalizada, especialmente epilepsia ausência, podem ter paroxismos epileptiformes ativados ou até mesmo apresentar crises, com a hiperpneia⁷.

Fotoestimulação intermitente

O método consiste em disparar flashes de luz estroboscópica, com a lâmpada posicionada a 30 cm dos olhos do paciente, em ambiente escuro, durante 10 segundos com intervalos de 10 segundos, entre um estímulo e outro. O protocolo para a execução da fotoestimulação varia de um laboratório para outro⁷.

No serviço de EEG do ICHCFMUSP são usados 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 e 27 estímulos luminosos por segundo, com o paciente de olhos fechados, podendo haver variações, de acordo com cada caso. A ativação pode causar duas respostas consideradas fisiológicas. A mais frequente é a ocorrência de potenciais rítmicos predominando nas áreas posteriores bilaterais, com o máximo nas regiões occipitais, simultâneos aos estímulos luminosos. Este efeito é chamado de arrastamento luminoso. A outra reposta fisiológica é chamada resposta fotomiogênica, que consiste na ocorrência de contrações rítmicas dos músculos periorbiculares, na mesma frequência dos estímulos luminosos.

A resposta fotoparoxística ou fotoconvulsiva é uma resposta anormal. Em pessoas fotossensíveis, durante a fotoestimulação intermitente, podem ser desencadeados paroxismos epileptiformes ou crises epilépticas. Os paroxismos podem ser restritos às regiões posteriores ou ser generalizados. Quando generalizados e autossustentados (ou seja, persistentes após o final do estímulo luminoso), são sempre anormais⁸.

Outras provas de ativação

Além da fotoestimulação intermitente, outros estímulos visuais como abertura e fechamento dos olhos, apresentação de padrão reverso em branco e preto, fixation-off, além de outros tipos de estímulos como leitura, alimentação, água quente, estímulos sonoros, táteis, esforço mental para cálculos, podem evocar crises na dependência da sensibilidade e tipo de epilepsia reflexa que o paciente apresenta. Todos esses estímulos podem ser realizados durante o EEG de rotina, sempre que houver suspeita de crises desencadeadas por um tipo específico de estímulo.

Rotineiramente são realizadas provas de abertura e fechamento dos olhos, hiperpneia e fotoestimulação intermitente.

Principais achados eletroencefalográficos

Variantes da normalidade

A dificuldade na interpretação do EEG está na enorme quantidade de variações da normalidade. Além das variações inerentes à faixa etária, como quantidade de ondas lentas presente no registro de vigília, modulação por ondas lentas nas áreas posteriores, quantidade de ondas lentas na sonolência, outros achados eletrográficos como, teta rítmico temporal da sonolência, espículas positivas 6/14, transientes pontiagudos benignos da sonolência, espícula-onda 6/s, espícula-onda rudimentar, wicket spikes, podem ser encontrados e devem ser adequadamente interpretados como variantes benignas da normalidade, portanto, sem significado clínico. As características eletrográficas, faixas etárias e condições nas quais esses ele-

mentos ocorrem, fogem dos objetivos deste capítulo e são pontos importantes de estudo para especialistas da área.

Anormalidades

As anormalidades podem ser classificadas quanto à forma de ocorrência, como contínua ou intermitente; quanto à morfologia, como epileptiforme ou não epileptiforme; e quanto à localização como, focal, hemisférica, multifocal ou generalizada.

Anormalidades não epileptiformes

Atividade lenta contínua

As anormalidades contínuas são anormalidades não epileptiformes e se manifestam por alentecimento dos ritmos de base, caracterizada pela ocorrência de ondas mais lentas do que as consideradas normais para a faixa etária e estado de consciência.

Alentecimento caracterizado por frequências teta e delta, de ocorrência contínua, sem reatividade aos estímulos externos, sempre é anormal. Quanto mais lenta for a frequência predominante das ondas, maior é o grau de desorganização e de disfunção cerebral.

A desorganização da atividade elétrica cerebral pode ser a manifestação de uma disfunção difusa do córtex cerebral ou menos frequentemente de estruturas subcorticais. Se generalizada, a anormalidade é considerada não específica e pode ter diferentes etiologias, embora alterações da perfusão cerebral e alterações metabólicas ou tóxicas predominem no adulto.

A atividade lenta contínua, localizada ou hemisférica é relativamente específica, pois em geral é consequência de lesão destrutiva aguda ou subaguda.

Atividade lenta intermitente

A anormalidade por atividade lenta, de frequência teta e delta, com morfologia irregular e de projeção localizada, lateralizada ou generalizada, pode ocorrer de forma intermitente e não tem significado específico.

Outra anormalidade constituída por atividade lenta intermitente são os surtos de ondas delta, de morfologia regular e ritmadas, referida na literatura de língua inglesa pela sigla IRDA (Intermittent Rhythmic Delta Activity). Em adultos, essa anormalidade costuma ser registrada com o máximo sobre as regiões frontais (FIRDA) (Figura 7), e em crianças pode ser predominante nas regiões occipitais (OIRDA). Não apresentam valor localizatório, mesmo quando predominam na região frontal9. Em geral, estão associadas a disfunção cerebral difusa, ativa ou flutuante, de várias etiologias, incluindo alterações tóxicas, metabólicas, aumento da pressão intracraniana e patologias de origem inflamatória, infecciosa, degenerativa, vascular, traumática ou neoplásica e ainda têm sido referidas em lesões estruturais focais ou generalizadas. Raramente são encontradas em encefalopatias crônicas e estáveis9.

Assimetria

Assimetria é a diferença de amplitude da atividade elétrica cerebral entre áreas homólogas ou entre os hemiférios cerebrais⁶. O termo deve ser usado apenas para diferença de amplitude. Para diferenças de frequências entre áreas homólogas ou hemisférios devem ser utilizados os termos alentecimento ou desorganização (Figura 8).

Atenuação

Atenuação é a redução de amplitude que pode ser patológica ou fisiológica, como atenuação do ritmo alfa com a abertura ocular.

Anormalidades epileptiformes

Paroxismos epileptiformes

Paroxismos epileptiformes são elementos que se destacam da atividade de base pela morfologia e duração, fre-

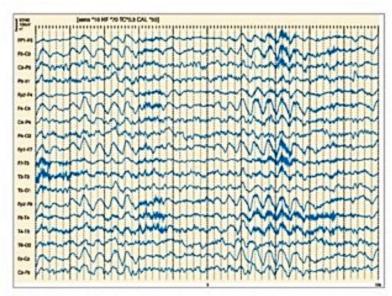


Figura 7. Atividade delta rítmica e intermitente na região frontal. FIRDA.

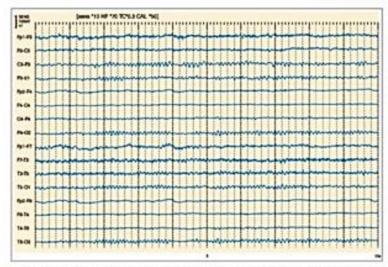


Figura 8. Assimetria. Menor amplitude dos ritmos no hemisfério direito, exceto na região occipital.

quentemente encontrados nos indivíduos com epilepsia. São classificados de acordo com a morfologia e duração.

- Espícula: grafoelemento, de morfologia pontiaguda, com duração de 20 a 70 ms. O principal componente é negativo e a amplitude é variável⁶.
- Onda aguda: grafoelemento de morfologia pontiaguda, com duração de 70 a 200 ms. O principal componente é negativo e a amplitude é variável⁶.
- Os termos espícula e onda aguda devem ser usados apenas para atividade epileptiforme e nunca para atividade de base ou elementos fisiológicos. Presença de espículas e ondas agudas são associadas com o diagnóstico de epilepsia.
- Complexo de espícula-onda: padrão constituído por uma espícula seguida por onda lenta que ocorre de forma ritmada⁶. Podem ser subdivididos nos seguintes tipos:
- Complexo de espícula-onda a 3/s: surtos de complexos de espícula-onda que se repetem de forma regular, aproximadamente três complexos por segundo, apresentam distribuição generalizada, com predomínio bifrontal, são associados a crises clínicas do tipo ausência da infância e quando duram mais do que 3 segundos, em geral, são acompanhados de alteração de consciência¹⁰.
- Complexo de espícula-onda > 3/s: surtos de complexos de espícula-onda que se repetem de forma regular, porém mais do que três complexos por segundo. Também é um padrão com distribuição generalizada e predomínio bifrontal, frequentemente associado a crises clínicas do tipo ausência, na epilepsia, ausência juvenil, nas crises generalizadas do tipo tônico-clônica ou grande mal do despertar e na epilepsia mioclônica juvenil¹⁰.
- Complexo de espícula-onda lento (< 2/s): surtos de complexos de espícula-onda com repetição regular, menores do que 2,5 complexos por segundo. Esses paroxismos epileptiformes são frequentemente encontrados em indivíduos com encefalopatia crônica e epilepsia generalizada refratária, com crises generalizadas do tipo ausência atípica, crises mioclônicas e crises atônicas¹⁰.
- Complexo de onda aguda-onda lenta: sequência de onda aguda seguida por onda lenta⁶. Esse padrão epileptiforme pode ser encontrado nos pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut¹⁰.
- Complexo de multiespículas: grupo de três ou mais espículas registradas em sequência uma após a outra⁶. Esses paroxismos podem evoluir formando um ritmo com frequência em torno, ou maior do que 10 Hz⁶. Quando os paroxismos apresentam frequência beta, ocorrem em surtos e têm amplitude baixa são chamados de paroxismos de ritmo rápido. Em geral, os paroxismos de ritmo rápido são uma atividade recrutante e podem ser registrados simultaneamente a uma crise clínica, sendo também um ritmo ictal⁶.
- Complexo de multiespícula-onda lenta: complexos de multiespículas seguidos por ondas lentas. Os dois padrões são semelhantes, relacionados a epilepsia e encontrados em pacientes com crises generalizadas do tipo mioclônica e crises tônicas.

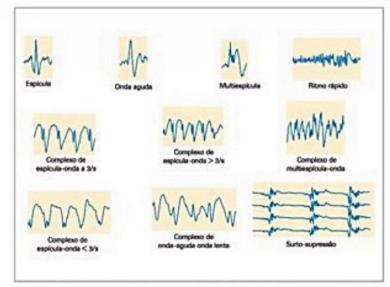


Figura 9. Morfologia das anormalidades epileptiformes.

A Figura 9 ilustra a morfologia das anormalidades epileptiformes.

Padrões eletrográficos registrados em estado de consciência alterado

Paroxismos epileptiformes periódicos

Espículas e ondas agudas podem ser encontradas em uma região ou em um hemisfério, repetindo-se de forma periódica ou quase periódica⁶. Em geral, são de elevada amplitude (100-300 μV), polifásicas e irregulares, apresentando morfologia complexa. São referidas na literatura mundial como PLED (periodic lateralized epileptiform discharges), sigla de uso corrente na eletroencefalografia, podem ser bilaterais e independentes (BIPLED) ou generalizadas (GPED). Esse padrão é encontrado em alterações estruturais agudas como infartos isquêmicos ou hemorrágicos, traumatismo cranioencefálico, tumores e encefalite viral. É considerado um padrão interictal, embora, em certas condições, tenha sido demonstrado estar associado a hipermetabolismo11. Quando apresenta intervalo de recorrência muito variável ou com padrão ictal, surgindo da periodicidade, é considerado um padrão eletrográfico ictal12.

Complexos periódicos

Complexos periódicos são elementos de morfologia relativamente estereotipada, de aparecimento raro, porém de grande importância diagnóstica, pois constituem um dos poucos padrões característicos do EEG e ocorrem em um número limitado de doenças, indicam encefalopatia grave e difusa, aguda ou subaguda^{13,14}. A morfologia da onda, distribuição espacial e temporal, bem como o tempo de repetição das descargas, são relativamente características na dependência da etiologia da encefalopatia. Assim, o complexo periódico da panencefalite esclerosante subaguda e da doença de Creutzfeldt-Jakob¹⁵, apesar de apresentar a mesma distribuição espacial, é completamente diferente no que se refere à morfologia e tempo de repetição.

Ondas trifásicas

Ondas trifásicas são ondas agudas positivas, de elevada amplitude (> 70 µV) precedidas e seguidas por ondas agudas negativas de amplitude relativamente baixa. A primeira onda negativa geralmente tem uma amplitude mais baixa do que a onda negativa que sucede a fase positiva, a distribuição é generalizada e há uma relativa especificidade, sendo associadas a encefalopatias metabólicas.

Supressão

Supressão é definida como atividade elétrica cerebral com amplitude menor do que $10 \mu V^6$.

Surto-supressão

Surto-supressão é um padrão caracterizado por ondas teta e/ou delta, por vezes, em meio a ondas mais rápidas, interrompido por período de baixa amplitude (abaixo de 20 µV). Esse padrão eletrográfico é típico para algumas drogas anestésicas em certos níveis de sedação ou anestesia. Na ausência dessas drogas indica acentuada disfunção cerebral⁶.

Indicações e interpretação do EEG

O EEG deve ser solicitado para responder uma pergunta clínica referente ao diagnóstico e evolução. Ao solicitar o EEG as informações referentes ao quadro do paciente devem ser suficientes para que o registro seja realizado adequadamente, permitindo correlação clínico-eletrográfica.

O EEG é indicado em diversas situações clínicas, para diagnóstico ou seguimento, que cursam com alteração do nível de consciência, dentre elas, sintomas paroxísticos sugestivos de crises epilépticas (perda de consciência, quedas, abalos musculares), avaliação neurológica para diagnóstico etiológico de torpor, confusão, letargia ou coma, diagnóstico e evolução de pacientes com lesões no sistema nervoso central (tumor, traumatismo craniano, acidentes vasculares, abscessos), avaliação de doenças degenerativas, encefalopatias tóxicas, metabólicas ou infecciosas, acompanhamento e determinação do nível de sedação em pacientes em coma induzido, diagnóstico e tratamento de estado de mal epiléptico.

EEG nos distúrbios paroxísticos

Apesar da indiscutível importância do EEG, algumas considerações desse método como teste complementar para o diagnóstico das epilepsias e síndromes epilépticas devem ser feitas. O EEG, isoladamente, não faz diagnós-

tico de epilepsia, mesmo que se detecte atividade epileptiforme inequívoca. Ele deverá ser utilizado sempre como complemento dos dados da história clínica, em contexto clínico apropriado. Uma vez definido o diagnóstico clínico, o EEG é útil para a compreensão da natureza e etiologia da epilepsia ou síndrome epiléptica, juntamente com outros exames complementares, sobretudo os de neuroimagem.

O tipo de anormalidade epileptiforme no EEG é útil para classificação do tipo de crise e do tipo de síndrome epiléptica. Paroxismos de espículas e ondas agudas focais geralmente são encontrados nas epilepsias focais. Os paroxismos podem permanecer sempre localizados ou apresentar certo grau de propagação. Em geral, há correlação entre a localização dos paroxismos e a área de origem das crises.

Nas crises generalizadas, o EEG tipicamente mostra paroxismos epileptiformes generalizados e podem ser do tipo complexos de espícula-onda, complexo de multiespícula, complexo de multiespícula-onda, complexo de onda aguda-onda lenta e paroxismos de ritmo rápido. Nas epilepsias generalizadas primárias, não há patologia subjacente e a atividade de base se mostra normal, enquanto nas formas generalizadas secundárias, nas quais existe uma doença de base, pode haver algum grau de alentecimento da atividade elétrica cerebral.

Paroxismos epileptiformes multifocais de espículas e de ondas agudas podem ser encontrados em mais de uma área cerebral (três ou mais para a definição de multifocalidade), de um ou de ambos os hemisférios. Essas descargas podem ser observadas tanto em crianças como em adultos, comumente com comprometimento cognitivo e relacionadas com crises generalizadas clônicas ou tônicas.

Registro ictal nas epilepsias

O registro obtido durante a ocorrência de crises epilépticas é referido como ictal, constituído por descargas repetitivas com início e término relativamente abruptos, apresenta padrão característico de evolução e duração de vários segundos. O padrão ictal varia em forma, frequência e topografia, apresenta ritmicidade e durante o mesmo episódio evolui com aumento de amplitude e diminuição de frequência. Quando de início focal, propaga-se no decorrer da crise para outras áreas.

Durante as crises focais, vários padrões eletrográficos são descritos, o mais comum é atividade rítmica sinusoidal, que pode ser nas frequências beta, alfa ou teta, paroxismos epileptiformes ritmados ou combinação de atividade rítmica sinusoidal e paroxismos epileptiformes¹⁶. Atenuação súbita da amplitude dos ritmos, de projeção generalizada ou localizada, pode ser observada em algumas crises, sobretudo naquelas com origem em estruturas profundas, como região orbitofrontal ou temporal medial^{17,18}.

O EEG ictal nas crises generalizadas é bilateral e síncrono, a morfologia dos paroxismos depende do tipo de crise clínica. Nas crises de ausência típica, o padrão eletrográfico é de complexo de espícula-onda (a 3/s ou > 3/s) e nas ausências atípicas complexo de espícula-onda lento (< 2,5/s) ou complexo de onda aguda-onda lenta. As crises mioclônicas são associadas aos complexos de multiespículas, e as crises tônicas, com atividade rítmica recrutante ou paroxismo de ritmo rápido. Crises generalizadas do tipo tônico-clônica, em geral, iniciam com atividade rápida generalizada. Essa etapa corresponde à fase tônica; a fase clônica se caracteriza pela presença de complexos de multiespícula-onda generalizados; a seguir as espículas desaparecem e, finalmente, terminada a crise clínica, observa-se somente atividade lenta generalizada, de amplitude moderada ou baixa, que corresponde ao período pós-ictal. Contudo, essa sequência de alterações pode ser obscurecida, por artefatos musculares e de movimentação, originados pela crise clínica.

Fenômenos paroxísticos de origem não epiléptica

Entre os vários distúrbios paroxísticos que são de diagnóstico diferencial, entre fenômenos de origem epiléptica e não epiléptica, provavelmente as crises psicogênicas são as mais frequentes. O fenômeno clínico pode ser muito semelhante às crises epilépticas e, portanto, tal como estas, de variada apresentação clínica. Muitas vezes, as crises psicogências podem ser um problema diagnóstico e, não raramente, são erroneamente diagnosticadas e tratadas como crises epilépticas. Calcula-se que cerca de 20% dos pacientes encaminhados a centros de epilepsia apresentem crises psicogênicas. No entanto, não se deve esquecer que um paciente epiléptico pode também ter crise psicogênica¹⁹.

O EEG durante a crise psicogênica é normal, portanto, durante elas não ocorrem descargas epileptiformes, e sim apenas artefatos produzidos pelos movimentos do paciente. Terminada a crise psicogênica, não são observadas ondas lentas, nem depressão elétrica pós-ictal.

EEG nos estados de alteração da consciência

O EEG é comumente usado para avaliação de pacientes com alteração da consciência. Esse registro nem sempre é de fácil obtenção, pois além dos artefatos que podem ocorrer em um laboratório de EEG, os registros realizados à beira do leito, principalmente na unidade de terapia intensiva, podem sofrer interferências causadas por monitores e equipamentos usados para controle e tratamento do paciente.

Em um paciente com estado de consciência alterado, determinadas anormalidades encontradas no EEG podem sugerir desde uma encefalopatia difusa de origem infecciosa, metabólica ou por drogas, a um estado de mal não convulsivo ou lesão cerebral focal. Essa ausência de especificidade é uma das limitações do EEG. Além disso, alentecimento difuso da atividade elétrica cerebral pode ser causado por qualquer encefalopatia, independentemente da etiologia. Do mesmo modo, atividade delta focal, con-

tínua, polimorfa, comumente indica lesão cerebral estrutural focal, e uma variedade de situações clínicas como hemorragia, tumor, infarto, abscesso e outras lesões poderiam demonstrar o mesmo achado eletrográfico²⁰.

No registro dos pacientes em coma é importante testar a reatividade, definida como mudanças na atividade elétrica cerebral seguida a estímulos. São realizados estímulos táteis, sonoros e dolorosos, preferencialmente com o paciente em ambiente tranquilo. A reatividade é expressa por atenuação ou aumento de amplitude da atividade elétrica cerebral, em geral acompanhada pelo aparecimento de ondas mais lentas²⁰. A presença de reatividade significa níveis mais superficiais de coma e está relacionada com prognósticos mais favoráveis.

O EEG tem valor prognóstico quando o coma tem etiologia definida, com registros seriados é possível indicar a evolução ou progressão da encefalopatia.

EEG nas encefalopatias metabólicas

Qualquer tipo de anormalidade metabólica pode alterar o estado de consciência e o EEG. Alterações do sódio ou glicose podem causar alentecimento difuso não específico. A hipoglicemia pode aumentar a atividade lenta ritmada durante a hiperpneia, fenômeno relativamente comum que deve ser reconhecido pelos técnicos que obtêm o exame. Nessas condições, o paciente deve ser alimentado por via oral ou até receber glicose por via endovenosa para normalização da glicemia e repetição da hiperpneia. O grau de alentecimento da atividade elétrica cerebral, em geral, é paralelo ao grau de alteração da consciência, por exemplo, nos casos de encefalopatia metabólica, quando há progressão de letargia ou coma, o alentecimento dos ritmos cerebrais evolui da frequência alfa, para teta e posteriormente para delta²¹.

Encefalopatia hepática

A encefalopatia hepática frequentemente é reversível com o tratamento apropriado. O início pode ser insidioso, caracterizado por distúrbio de atenção, apraxia, euforia, apatia, comportamento infantilizado ou irritabilidade, evoluindo com fala lentificada, letargia, delírio, hiporreflexia e finalmente arreflexia e coma profundo. Os mecanismos bioquímicos não são completamente compreendidos, e uma variedade de fatores estão implicados, como níveis elevados de amônia, metabolismo anormal da glutamina, influência de α-cetoglutaramato, e ainda falsos neurotransmissores com o decréscimo da produção da síntese de norepinefrina²².

Nos quadros leves, o EEG mostra alentecimento difuso e progressivo dos ritmos de base. Nos estágios intermediários, quando clinicamente há estupor, são encontradas ondas trifásicas (Figura 10). No coma, ocorre atividade delta de amplitude elevada com diminuição ou ausência das ondas trifásicas²¹.

As ondas trifásicas são tradicionalmente atribuídas à encefalopatia hepática. Entretanto, são encontra-



Figura 10. Ondas trifásicas.

das em outras condições tóxico-metabólicas como uremia, hiponatremia, hipoglicemia, hiperosmolaridade, anóxia, toxicidade por lítio, entre outras condições menos frequentes²³.

Outras encefalopatias metabólicas

As alterações eletrográficas decorrentes da doença renal são similares às demais alterações metabólicas. Há alentecimento da atividade de base, surtos de ondas lentas e presença de ondas trifásicas em aproximadamente 20% dos casos. Hipoglicemia, hiperglicemia, alterações do equilíbrio hidroeletrolítico e hipotermia podem causar alentecimento, surtos de ondas lentas, paroxismos epileptiformes e crises epilépticas.

EEG na encefalopatia tóxica

Intoxicação por droga é uma causa comum de coma na sala de emergência. O EEG tem correlação com o grau de alteração da consciência, dependendo da gravidade da intoxicação. O alentecimento dos ritmos de base progride para o predomínio de frequência teta e depois delta. A intoxicação por drogas sedativas como barbitúricos e benzodiazepínicos pode mostrar quantidade excessiva de ritmo beta. Nos casos muito graves, pode ser constatado surto-supressão e até ausência de atividade elétrica cerebral. Padrões eletrográficos de coma tipo coma alfa, coma beta e coma de fusos, também podem ser encontrados, porém nos casos por intoxicação por drogas tem bom prognóstico, reforçando que não apenas o padrão eletrográfico, mas a etiologia do coma também é importante para determinar a evolução²⁴.

No delírio por abstinência de drogas como barbitúricos ou álcool, a atividade de base pode ser normal ou conter excessiva quantidade de ritmo rápido, de baixa voltagem²², e pode haver atividade paroxística epileptiforme. Além da abstinência, algumas drogas como lítio, antidepressivos tricíclicos, neurolépticos, clozapina, aminofilina e isoniazida podem abaixar o limiar para crises epilépticas e o traçado registrar anormalidades epileptiformes²². Na última década tem sido referida uma encefalopatia por cefalosporina de quarta geração, ocorrendo principalmente em pacientes com doença renal, iniciada 1 a 7 dias após a introdução da droga, com quadro de confusão mental e raramente mioclonias. Representada no EEG por complexos periódicos, geralmente trifásicos, que se repetem a menos de 1 s, generalizados, predominando nas regiões anteriores, sem reatividade aos estímulos (Figura 11) e que desaparecem entre 12 e 48 horas, após a suspensão do antibiótico, ou após diálise^{25,26}.

EEG na encefalopatia hipóxica

A hipóxia, assim como as drogas, pode produzir uma variedade de padrões eletrográficos anormais. O padrão periódico registrado após parada cardiorrespiratória é sempre de prognóstico reservado. Estudos de literatura envolvendo um grande número de casos com padrão surto-supressão (Figura 12), após parada cardiorrespiratória, mostraram evolução fatal na maioria dos pacientes^{27,28}.

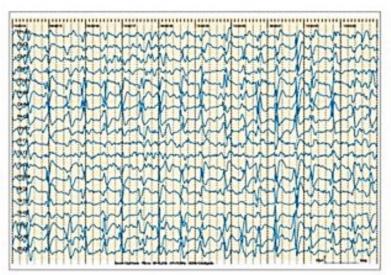


Figura 11. Paroxismos periódicos em paciente com encefalopatia por cefalosporina.

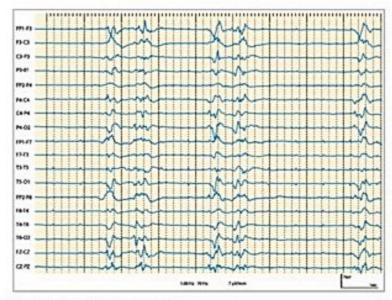


Figura 12. Surto-supressão.

Após parada cardiorrespiratória, alguns pacientes apresentam abalos mioclônicos, concomitantes ao registro de espículas e ondas agudas repetitivas a cada segundo. Esse quadro clínico também está associado a prognóstico muito grave com evolução fatal. Ondas trifásicas também podem ocorrer na encefalopatia pós-anóxia.

Vários autores tentaram organizar uma gradação dos padrões eletrográficos para correlação com prognóstico. A gravidade do quadro clínico, a localização anatômica da lesão anóxica e o padrão do EEG, nesses casos, podem ter valor diagnóstico e prognóstico²⁸. EEG com frequências normais ou quase normais são padrões de bom prognóstico, especialmente se houver reatividade. EEG com atividade lenta predominantemente delta, supressão intermitente dos ritmos, ou ausência de atividade elétrica cerebral são de prognóstico reservado, tal qual os padrões eletrográficos de coma alfa, beta teta e de fusos, que também podem ser encontrados na anóxia cerebral²⁹.

A presença de padrões periódicos generalizados representa uma acentuada ruptura da geração normal dos ritmos do EEG, indicando envolvimento das estruturas corticais e subcorticais, nas encefalopatias pós-hipóxia.

O momento do estudo eletrográfico também é importante no significado dos achados eletrográficos. EEG realizado imediatamente após a ressuscitação pode mostrar ausência de atividade elétrica cerebral³⁰. Para ter valor prognóstico, deve ser realizado em série, o primeiro dentro das primeiras 6 horas, no máximo até 48 horas após a reanimação. Têm maior valor prognóstico os achados após 24 horas, sendo de grande importância a reatividade aos estímulos. A ausência de reatividade, após 48 horas, indica prognóstico reservado^{28,31}.

Lesões supratentoriais

O EEG é acentuadamente anormal nos comas por lesão supratentorial. O grau de anormalidade é maior nas lesões agudas e rapidamente expansivas do que nos processos lentamente progressivos. O valor do EEG na localização da lesão limita-se a indicar o hemisfério comprometido. Comumente, há atividade delta polimorfa no hemisfério envolvido e havendo comprometimento de estruturas mais profundas, anormalidades como FIRDA podem aparecer. Outras alterações que podem ser registradas são atenuação focal da atividade elétrica, diminuição da quantidade de atividade rápida no lado comprometido e paroxismos epileptiformes.

Lesões infratentoriais

O EEG tem discreto valor na avaliação de lesões infratentoriais, uma vez que não fornece dados sobre localização e etiologia. Apesar das limitações, a presença de certos padrões, como o padrão de coma alfa, sugere lesão no nível ou abaixo da junção pontomesencefálica, que em geral é decorrente de insulto vascular com lesão envolvendo a porção superior da ponte e mesencéfalo caudal²⁰.

Estado de mal epiléptico

Classicamente, o estado de mal epiléptico (EME) é definido como crises epilépticas repetidas ou uma crise epiléptica prolongada, capaz de provocar uma condição duradoura e invariável. Embora nessa definição esteja implícita uma longa duração para a crise epiléptica e uma situação clínica relativamente grave, não há inferência sobre o limite de tempo. Na prática diária, muitos autores adotam a chamada definição operacional, utilizando o critério tempo e o estado de consciência; definindo EME como crise epiléptica, com duração maior ou igual a 30 minutos, ou crises repetidas de duração menor, porém sem recuperação da consciência entre elas.

O diagnóstico clínico não oferece grandes dificuldades, quando há manifestações motoras evidentes. Entretanto, sem manifestações motoras o diagnóstico pode ser dificil³². Um paciente com distúrbio da consciência tem como diagnósticos diferenciais: estado pós-convulsivo ou pós-ictal; EME não convulsivo, focal ou generalizado; EME generalizado sutil; coma medicamentoso; ou ainda comprometimento da consciência secundário a encefalopatias de natureza hipóxica, vascular, metabólica etc. O diagnóstico preciso tem profundas implicações na conduta terapêutica.

O EEG é fundamental tanto para o diagnóstico diferencial quanto para o seguimento clínico, sobretudo nos pacientes com EME refratário e sob tratamento com benzodiazepínicos, barbitúricos, anestésicos gerais ou drogas similares, quando é praticamente impossível determinar, apenas com os dados clínicos, a persistência ou a resolução do EME. Nesse sentido, nos dias atuais torna-se necessário o uso da monitoração contínua pelo EEG, ato simples e de fácil aplicabilidade, para proteger a função cerebral em situação tão crítica como no EME.

Quanto à morfologia, a atividade eletrográfica no EME pode apresentar formas diversas, e a inclusão de certos padrões, como as descargas periódicas na denominação EME, é controversa^{12,18,33}.

Inatividade elétrica cerebral

Morte encefálica é definida como interrupção de todas as funções cerebrais corticais, incluindo o tronco cerebral, de forma mantida e irreversível.

O EEG tem sido usado para complementar o diagnóstico de morte encefálica, demonstrando ausência de atividade elétrica cerebral. Esse registro tecnicamente é de difícil obtenção, já que a unidade de terapia intensiva é um ambiente repleto de equipamentos geradores de artefatos.

Existem diretrizes bem definidas para a obtenção desse registro³⁴, e termos como isoelétrico, linear, plano ou achatado não devem ser usados. A Federação Internacional de Neurofisiologia Clínica recomendou o termo inatividade elétrica cerebral, que pode ser definida como ausência de atividade elétrica cerebral acima de 2 µV⁶.

EEG nas doenças neurodegenerativas

Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer é a causa mais comum de demência. Pacientes com comprometimento leve ou no início da doença podem apresentar EEG normal. Em geral, o EEG mostra alentecimento da atividade de base, contínuo ou intermitente, mais raramente paroxismos epileptiformes, ondas trifásicas ou até padrões periódicos generalizados³⁵.

Doença de Creutzfeldt-Jakob

Doenças priônicas são patologias causadas por prions, proteínas anormais, consideradas agente etiológico de síndromes demenciais rapidamente progressivas. As doenças priônicas compartilham o mesmo quadro patológico, caracterizado por perda neuronal, proliferação astrocítica, gliose e vacuolização, dando ao córtex uma aparência espongiforme.

A doença de Creutzfeldt-Jakob é a mais frequente doença priônica humana.

O padrão eletrográfico clássico é composto por ondas agudas bi ou trifásicas, generalizadas, podendo ser assimétricas, que se sucedem de modo periódico (complexos periódicos), em intervalos de aproximadamente 1 segundo (Figura 13). No início do quadro é possível observar registros com atividade de base desorganizada, por vezes com ondas lentas focais. Os complexos periódicos surgem a partir da 3ª até a 32ª semanas após o início da doença. Inicialmente podem se apresentar como surtos de ondas delta que gradativamente assumem aspecto típico ou paroxismos repetitivos durante 5 a 10 segundos, no início pouco frequentes, evoluindo para ocorrência quase contínua por longos trechos.

Na variante de Hidenhain, os sintomas visuais predominam e os complexos periódicos podem ficar restritos às regiões occipitais.

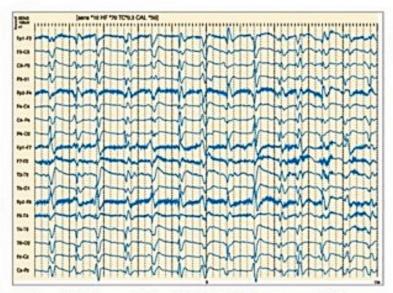


Figura 13. Doença de Creutzfeldt-Jakob. Complexos periódicos que se repetem a aproximadamente a cada segundo.

Panencefalite esclerosante subaguda

Aproximadamente uma em um milhão de pessoas infectadas por vírus do sarampo desenvolve panencefalite esclerosante subaguda. A incidência tem diminuído pelo uso das vacinas. A doença tem início, em média, 7 anos, após a doença primária, com uma demência subaguda progressiva e crises mioclônicas, hipercinesia, ataxia e progressão para coma ou estado vegetativo.

O EEG demonstra complexos periódicos característicos, generalizados, bilaterais e síncronos, que costumam ser simétricos. Podem ser bi, tri e geralmente polifásicos, com morfologia complexa, com amplitude entre 200 e 500 μV (Figura 14). Esses complexos diferem dos da doença de Creutzfeldt-Jakob pela baixa frequência de ocorrência, repetindo-se a cada 4 a 10 segundos e apresentam relação com os abalos mioclônicos¹⁴.

Síndrome da imunodeficiência adquirida

O complexo demência-SIDA é uma síndrome de declínio cognitivo progressivo com alterações subcorticais e pode ser o quadro inaugural da doença em um indivíduo saudável, soro-positivo. Clinicamente, os pacientes apresentam perda de memória, comprometimento psicomotor, apatia e ataxia. Os exames de imagem demonstram atrofia cortical e dilatação ventricular. O EEG pode demonstrar anormalidades generalizadas inespecíficas, como alentecimento dos ritmos de base e, muito raramente, atividade epileptiforme, com padrão periódico, que lembra o encontrado na encefalopatia metabólica ou na doença de Creutzfeldt-Jakob, com repetição a cada 600-700 ms e que tendem a desaparecer com o tratamento antiviral¹³.

EEG nas infecções do sistema nervoso central

Meningites

Nas meningites, pode-se encontrar atividade lenta, teta e delta, em todas as regiões cerebrais, independentemente do tipo de meningite e do grau de envolvimento do parênquima cerebral²¹. Embora o EEG não colabore

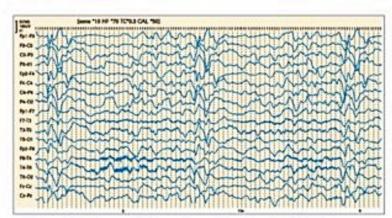


Figura 14. Panencefalite esclerosante subaguda. Complexos generalizados de periodicidade longa.

para o diagnóstico, é útil no seguimento da doença, já que o desenvolvimento ou a persistência das alterações indicam lesão cerebral sequelar, ou podem sugerir formação de abscesso.

Na meningite viral, o EEG pode ser normal ou discretamente alentecido, retornando ao normal em dias ou semanas²¹.

Encefalites agudas

Nas encefalites agudas de qualquer etiologia, o EEG é sempre anormal, em razão do envolvimento do parêquima cerebral. As anormalidades são mais intensas do que as encontradas nas meningites e são caracterizadas por grande quantidade de ondas lentas, teta e delta, de morfologia irregular, polimorfa, voltagem variada, de projeção difusa. Estudos recentes demonstram que cerca de metade dos pacientes com infecções primárias do SNC pode apresentar crises ou paroxismos epileptiformes do tipo GPED, quando avaliados por meio de registro eletrográfico prolongado³⁶.

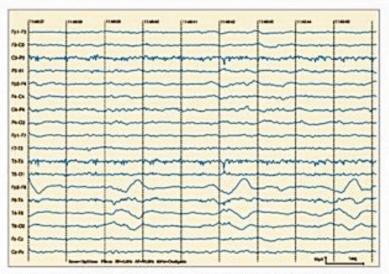
Encefalite herpética

A infecção pelo herpes simplex tipo 1 (HSV-1) causa necrose hemorrágica intensa nas porções inferior e medial do lobo temporal e na região orbital do lobo frontal. As alterações eletrográficas mais precoces consistem em alentecimento dos ritmos de base, presença de ondas lentas de morfologia irregular, de projeção focal ou lateralizada com predomínio nas áreas temporais²¹.

Com a evolução aparecem ondas agudas e ondas lentas nas regiões temporais, que rapidamente progridem para o padrão de complexos periódicos²¹. Os complexos periódicos são constituídos por onda aguda lenta com duração aproximada de 300 ms e de voltagem elevada, repetem-se a intervalos variáveis de 2 a 4 segundos (Figura 15). O padrão periódico se desenvolve em poucos dias após o início do quadro clínico, ocorrendo na forma de PLED, GPED ou BIPLED. O padrão periódico é transitório, durando de 3 a 4 dias, e desaparece em até 1 semana, independentemente da melhora ou da deterioração do quadro clínico.

Encefalopatias autoimunes

Entre as encefalopatias autoimunes, a encefalite causada por anticorpos contra o receptor N-metil-D-Aspartato (anti-NMDAR) é caracterizada por sintomas psiquiátricos, comprometimento cognitivo, alteração da consciência por menor responsividade, movimentos anormais, convulsões, hipoventilação e alterações autonômicas. Essa encefalite pode ocorrer no contexto de uma síndrome paraneoplásica, mais comumente teratoma de ovário. A ressonância de crânio é normal em cerca de 50% dos pacientes, e a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) geralmente é anormal, com discreta pleocitose linfocítica e aumento dos níveis de proteína. O diagnóstico



■ Figura 15. Encefalite herpética. EEG com desorganização e atenuação difusas da atividade elétrica cerebral e atividade periódica que se repete a cada 2 segundos de projeção temporal direita.

é confirmado pela presença de anticorpos anti-NMDAR no LCR37. A frequência de encefalite anti-NMDAR é maior do que suposto anteriormente, superando encefalites de etiologia viral, como as causadas por enterovírus e vírus herpes simplex 1, em populações mais jovens. O diagnóstico e o tratamento precoces podem melhorar a evolução, uma vez que o tratamento com imunoterapia e a exérese do tumor são eficazes para essa patologia. O EEG é anormal em quase todos os pacientes e extremamente importante para diagnóstico; e, eventualmente, para a detecção de EME, que pode ocorrer. Os principais achados eletrográficos são alentecimento da atividade de base, paroxismos epileptiformes e presença de atividade delta rítmica generalizada38. Um padrão peculiar, recentemente descrito e denominado extreme delta brush, é a conjunção de atividade delta ritmada com atividade beta sobreposta (Figura 16). Esse padrão está sendo correlacionado com o espectro mais grave da doença^{37,39}.

Abscessos cerebrais

Os abscessos cerebrais mostram EEG comparável ao de lesões rapidamente expansivas, atividade delta polimorfa, de voltagem elevada, lateralizadas, ou com acentuação focal e comprometimento da atividade de base do hemisfério oposto em maior ou menor grau²¹.

EEG nas doenças vasculares

Obviamente, o EEG não substitui os exames de imagens no diagnóstico dos infartos, mas na fase precoce, quando a tomografia ainda não demonstra áreas isquêmicas, o EEG pode confirmar o diagnóstico por meio da presença de alentecimento e fornece informações para seguimento clínico.

De um modo geral, o EEG nos infartos agudos mostra alentecimento nas primeiras 48 a 72 horas e tem correlação com o déficit neurológico. A piora clínica tem correlação com progressão do infarto ou suas conse-

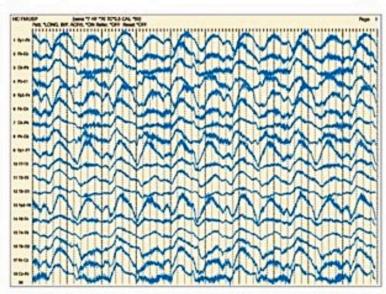


Figura 16. Padrão eletrográfico de encefalite anti-NMDA. Atividade delta ritmada, com atividade beta sobreposta.

quências, como edema, efeito de massa ou aparecimento de crises epilépticas⁴⁰.

Hemorragia subaracnóidea

O registro eletrográfico pode ser normal na hemorragia subaracnóidea aguda, grau I da escala de Hunt-Hess. As classificadas como Hunt-Hess IV e V podem demonstrar atividade delta bilateral em quantidade equiparável ao nível de consciência do paciente. Atividade lenta focal indica extensão da hemorragia para o parênquima ou início de vasoespasmo com consequente isquemia na região do território vascular corespondente⁴⁰. Crises sem manifestações clínicas podem ser registradas em até 19% dos pacientes em estupor ou coma, quando os registros eletrográficos são prolongados ou contínuos⁴¹.

EEG nos tumores cerebrais

Os achados do EEG nos tumores cerebrais dependem de fatores como natureza do tumor, velocidade de crescimento, localização e grau de hipertensão intracraniana. As lesões tumorais podem estar associadas a qualquer tipo de alteração no EEG, como alentecimento focal, IRDA, alentecimento irregular e bilateral, atenuação localizada de atividade rápida, espículas ou onda agudas localizadas.

A anormalidade mais comumente encontrada é o alentecimento focal, incluindo atividade delta polimorfa⁴². Tumores com efeito de massa, desvio das estruturas da linha mediana, compressão talâmica ou do tronco cerebral, causam IRDA e alentecimento focal ou bilateral de morfologia irregular. O padrão FIRDA classicamente é associado a tumores subcorticais. Outras anormalidades incluem atenuação de atividade rápida, paroxismos epileptiformes, mesmo sem história de crises clínicas.

Por outro lado, o EEG também pode ser normal, especialmente nos tumores localizados profundamente nas estruturas da linha mediana, de localização basal ou infratentorial, quando não causam obstrução ou aumento da pressão intracraniana. Meningeomas parassagitais muitas vezes são silenciosos, sem nenhuma alteração eletrográfica⁴⁰.

EEG no traumatismo cranioencefálico

Além da imagem pela tomografia de crânio, o EEG pode fornecer importantes dados no traumatismo cranioencefálico. Após um trauma de crânio grave, com perda de consciência, o EEG apresenta ondas lentas generalizadas.

No traumatismo fechado com concussão, as alterações são inespecíficas, caracterizadas por atividade de ondas lentas, de projeção difusa. O grau de alentecimento e a extensão, pelos quais os ritmos da atividade de base normal se modificam, é proporcional à gravidade do trauma e do nível de consciência do paciente, no momento em que o EEG é registrado. Anormalidades focais indicam contusão cerebral ou hemorragia. Algumas vezes lesões focais estão presentes e persistem mesmo na ausência de anormalidades nos exames de imagem, mostrando que pode ocorrer lesão funcional, sem lesão anatômica⁴⁰.

A ocorrência de EME nos indivíduos em coma, secundário a traumatismo cranioencefálico, é um fator complicante, que contribui para pior prognóstico, uma vez que crises epilépticas repetidas podem aumentar a pressão intracraniana, perpetuando o edema encefálico, além da manutenção dos mecanismos de excitotoxicidade, por meio do aumento dos níveis cerebrais de glutamato e outros aminoácidos excitatórios43. Recentemente, o EEG, associado a outras modalidades de monitoração neurológica, como cateteres para medidas da pressão intracraniana, temperatura, oximetria cerebral e dosagem de substratos como glicose e de neurotransmissores, exerce papel fundamental, não para diagnóstico, mas para seguimento de pacientes com traumatismo cranioencefálico grave. O objetivo é antecipar e tratar de forma precoce as complicações43.

Considerações finais

O EEG é um método não invasivo de análise da atividade elétrica cerebral. Na prática clínica, é indicado para complementação diagnóstica nas patologias neurológicas e nas condições clínicas com sintomas neurológicos.

Nas epilepsias e síndromes epilépticas, o EEG é indicado para a confirmação do diagnóstico, diferenciação entre certos tipos de crises e para o diagnóstico diferencial entre distúrbios paroxísticos epilépticos e não epilépticos.

Certos padrões eletrográficos são altamente sugestivos do diagnóstico, como os complexos generalizados de periodicidade longa da panencefalite esclerosante subaguda ou os complexos de periodicidade curta da doença de Creutzfeldt-Jakob.

Nos estados alterados de consciência, o EEG é útil na diferenciação entre encefalopatias difusas, particularmente metabólicas e EME não convulsivo. Nos casos de EME, o EEG é fundamental para diagnóstico e seguimento clínico. Alterações da atividade de base, alentecimento, padrões de coma, surto-supressão e atenuação são pouco específicos. No entanto, quando avaliados em EEG seriados, têm valor prognóstico, indicando a evolução da encefalopatia. Nesse contexto, incluem-se acidentes vasculares cerebrais, doenças neurodegenerativas e encefalopatias pósanóxia cerebral.

Referências bibliográficas

- Ebersole JS. Cortical generators and EEG voltage fields. In: Ebersole JS, Pedley TA (eds). Current Practice of Clinical Electroencephalography, 3.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 12-31.
- Steriade M, Gloor P, Llinás RR, Lopes de Silva FH, Mesulam MM. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. Eletroencephalogr Clin Neurophysiol. 1990;76:481-508.
- Swanson TH. Basic cellular and synaptic mechanisms underlying the electroencephalogram. In: Levin KH, Lüders HO (eds). Comprehensive Clinical Neurophysiology. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. p.349-57.
- American Epilepsy Society. Guidelines in electroencephalography, evoked potentials, and polysomnography. J Clin Neurophysiol. 1994;11:111-3.
- Jasper HH. The ten twenty electrode system of the international federation. Electroencephalograph Clin Neurophysiol. 1958;10:370-5.
- International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. A glossary of terms commonly used by clinical electroencephalographers. Electroencephalograph Clin Neurophysiol. 1974;37:538-48.
- Takahashi T. Activation methods. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F (eds). Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields, 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 281-303.
- Maheshwari MC, Jeavons PM. The clinical significance of occipital spikes as a sole response to intermittent photic stimulation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1975; 39:93-5.
- Sharbrough FW. Nonspecific abnormal EEG patterns. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F (eds). Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields, 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 235-54.
- Niedermeyer E. Abnormal EEG patterns: epileptic and paroxysmal. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F (eds). Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields, 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 255-80.
- Handforth A, Cheng JT, Mandelker MA, Treiman DM. Markedly increased mesiotemporal lobe metabolism in a case with PLEDs: further evidence that PLEDs are a manifestation of partial status epilepticus. Epilepsia. 1994;35:876-81.
 Garzon E, Fernandes RM, Sakamoto AC. Serial EEG during human status epilep-
- Garzon E, Fernandes RM, Sakamoto AC. Serial EEG during human status epilepticus: evidence for PLED as an ictal pattern. Neurology. 2001;57:1175-83.
- Dunand AC, Jallon P. Les activités paroxystiques pseudo-périodiques en électroencéphalographie. Neurophysiol Clin. 2002;32:2-37.
- Markand ON, Panszi JG. The electroencephalogram in subacute sclerosing panencephalitis. Arch Neurol. 1975;32:719-26.
- Steinhoff BJ, Zerr I, Glatting M, Schulz-Schaeffer W, Poser S, Kretzchmar HA. Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol. 2004;56:702-8.
- Geiger LR, Harner RN. EEG patterns at the time of focal seizure onset. Arch Neurol. 1988;35:276-88.
- Jasper H, Pertuisset B, Flanigin H. EEG and cortical electroencephalograms in patients with temporal lobe seizures. Arch Neurol. 1951;65:272-90.
- Treiman DM, Walton NY, Kendrick CA. progressive sequence of eletroencephalographic changes during generalized convulsive status epilepticus. Epilepsy Res. 1990;5:49-60.
- De Paola I., Palmini A, Yacubian EM, Castro I.HM, Sakamoto A, Guerreiro C. Non-Epileptic seizures (NES) in Brazil: results on a national survey. J Epilepsy Clin Neurophysiol. 2004;10:109-12.
- Brenner RP. The electroencephalogram in altered states of consciousness. Neurol Clin. 1985;3:615-31.

- Ikeda A, Klem GH, Lüders HO. Metabolic, infectious, and hereditary encephalopathies. In: Ebersole JS, Pedley TA (eds). Current Practice of Clinical Electroencephalography, 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 348-77.
- Niedermeyer E. Metabolic central nervous system disorders. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F (eds). Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields, 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 439-53.
- Fisch BJ, Klass DW. The diagnostic specificity of triphasic wave patterns. Eletroencephalogr Clin Neurophysiol. 1988;70:1-8.
- Husain AM. Electroencefalographic assessment of coma. J Clin Neurophysiol. 2006;23:208-20.
- Bragatti JA, Rossato R, Ziomkowski S, Kliemann FAD. Encefalopatia induzida por cefepime. Achados clínicos e eletroencefalográficos em sete pacientes. Arq Neuropsiquiatr. 2005;1:87-82.
- Jallon P, Fankhauser L, Du Pasquier R, Coeytaux A, Picard F, Hefft S, et al. Severe but reversible encephalopathy associated with cefepime. Neurophysiol Clin. 2000f;30:383-6.
- Nau R, Prange HW, Klingelhöfer J, Kukowski B, Sander D, Tchorsch R, et al. Results of four technical investigations in fifty clinically brain dead patients. Intensive Care Med. 1992;18:82-8.
- San-Juan OD, Chiappa KH, Costello DJ, Cole AJ. Periodic epileptiform discharges in hypoxic encephalopathy: BIPLEDs and GPEDs as a poor prognosis for survival. Seizure. 2009;18:365-8.
- Young GB, Wang JT, Connolly JF. Prognostic determination in anoxic-ischemic and traumatic encephalopathies. J Clin Neurophysiol. 2004;21:379-90.
- Markand ON. Electroencephalography in diffuse encephalopathies. J Clin Neurophysiol. 1984;1:357-407.
- Kuroiva Y, Celesia GC. Clinical significance of periodic EEG patterns. Arch Neurol. 1980;37:15-20.
- DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, Boggs JG, Ko D, DeLorenzo GA, et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. Epilepsia. 1998;39:833-40.
- Snodgrass SM, Tsuburaya K, Ajmone-Marsan C. Clinical significance of periodic lateralized epileptiform discharges: relationship with status epilepticus. J Clin Neurophysiol. 1989;6:159-72.
- Luccas FJC, Braga NIO, Silvado CES. Recomendações técnicas para o registro do eletrencefalograma (EEG) na suspeita da morte encefálica. Arq Neuropsiquiatr. 1998;56:697-702.
- Naidu S, Niedermeyer E. Degenerative disorders of central nervous systems. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F (eds). Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields, 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 379-402.
- Carrera E, Claassen J, Oddo M, Emerson RJ. Mayer SA, Hirsch LJ. Continuous electroencephalographic monitoring in critically ill patients with central nervous system infections. Arch Neurol. 2008;65:1612-8.
- Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. Lancet Neurol. 2011;10:63-74.
- Kirkpatrick MP, Clarke CD, Sonmezturk HH, Abou-Khalil B. Rhythmic delta activity represents a form of nonconvulsive status epilepticus in anti-NMDA receptor antibody encephalitis. Epilepsy Behav. 2011;20:392-4.
- da Silva-Júnior FP, et al. Serial and prolonged EEG monitoring in anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis. Clin Neurophysiol (2014), Disponível em http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2014.01.001>.
- Bazil CW, Herman ST, Pedley TA. Focal electroencefalographic abnormalities. In: Ebersole JS, Pedley TA (eds). Current Practice of Clinical Electroencephalography, 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 303-47.
- Claassen J, Mayer SA, Hirsch LJ. Continuous EEG monitoring in patients with subarachnoid hemorrhage. J Clin Neurophysiol. 2005;22:92-8.
- Gilmore PC, Brenner RP. Correlation of EEG, computerized tomography, and clinical findings: study of 100 patients with focal delta activity. Arch Neurol. 1981;38:371.2
- Vespa PM, Miller C, Mc Arthur D, Eliseo M, Etchepare M, Hirt D et al. Nonconvulsive electrographic seizures after traumatic brain injury result in a delayed, prolonged increase in intracranial pressure and metabolic crisis. Crit Care Med. 2007;12:2830-6.

Transtornos Mentais

Editores:

Helio Elkis, Carmita Helena Najjar Abdo

- 1 Epidemiologia dos transtornos mentais
- 2 Esquizofrenia
- 3 Delirium
- 4 Emergências psiquiátricas
- 5 Transtornos relacionados ao uso de substâncias psicoativas
- 6 Ansiedade e transtornos de ansiedade
- 7 Transtornos do humor
- 8 Transtomos da sexualidade
- 9 Interconsulta psiquiátrica no hospital geral





Epidemiologia dos Transtornos Mentais

Laura Helena Silveira Guerra de Andrade Yuan-Pang Wang Geilson Lima Santana Júnior Bruno Mendonça Coêlho Camila Magalhães Silveira Erica Rosanna Siu Angela Maria Campanha Marco Aurélio Monteiro Peluso Maria Carmen Viana

SUMÁRIO

Importância da epidemiologia psiquiátrica, 608 Cenário mundial dos transtomos mentais, 609

Estudos de prevalências versus necessidade de serviços, 610

International Consortium in Psychiatric Epidemiology, 610

Estudo World Mental Health Survey, 611

Situação da América Latina, 611

Estudos epidemiológicos populacionais no Brasil, 612

Estudos em adultos, 612

Estudos em crianças, 615

Estudos na atenção primária, 617

Considerações finais, 618

Referências bibliográficas, 619

Importância da epidemiologia psiquiátrica

Na última década, nota-se um interesse crescente pelo estudo da carga provocada por condições de saúde não fatais, que são crônicas e incapacitantes, como ocorre com os transtornos mentais¹. Essas condições se caracterizam por serem relativamente prevalentes, de início precoce, persistentes, e estão associadas a um enorme prejuízo, sendo responsáveis por uma parte significativa do total da carga de doenças na população geral. A epidemiologia psiquiátrica tem examinado essas condições e confirmado a sua alta prevalência nos vários países onde foram estudadas.

O desafio de incluir os transtornos mentais na agenda da saúde pública tem sido retardado pela dificuldade de se estabelecer os limiares da presença de doença, bem como pela falta de concordância na sua mensuração. Basicamente, os transtornos mentais se manifestam por alterações em cognição, humor, controle dos impulsos e comportamento. Interferem no desenvolvimento de crianças e no funcionamento de adultos, seja na sua vida em sociedade, em seus relacionamentos interpessoais, ou na sua capacidade laborativa. Contudo, a partir da publicação do estudo The Global Burden of Disease (GBD), realizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e por pesquisadores da Escola de Saúde Pública da Universidade de Harvard², os transtornos psiquiátricos se confirmaram como responsáveis por parcelas consideráveis de incapacitação, morbidade e morte prematura, tanto em países desenvolvidos como em regiões em desenvolvimento. Esse estudo representa uma metassíntese de evidências disponíveis da epidemiologia descritiva dos transtornos mentais e demonstra consistentemente o seu considerável impacto no mundo, projetado para as próximas décadas.

A carga de incapacitação provocada por transtornos mentais, como depressão, dependência de álcool e esquizofrenia, foi subestimada ao longo dos anos em razão do fato de que as abordagens tradicionais apenas levavam em consideração os índices de mortalidade e não o número de anos vividos com o transtorno e a mortalidade precoce. O estudo GBD utilizou como medida da carga das doenças o número de anos de vida ajustados à incapacidade (disability-adjusted life years - DALYs), uma combinação do número de anos vividos com incapacidade (years lived with disability -YLD) com o número de anos perdidos por morte prematura (years of life lost - YLL). Além disso, avanços nos métodos de diagnóstico psiquiátrico, como o Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais (DSM-IV)³ da Associação Psiquiátrica Americana (APA) e a Classificação Internacional de Doenças (CID-10)4 da OMS, têm contribuído para solucionar a dificuldade de mensuração dos quadros mentais, fortalecendo a validade dos estudos epidemiológicos realizados.

Pode-se afirmar que a maioria dos transtornos mentais inicia-se precocemente, tem longa duração e provoca disfunção em vários aspectos da vida dos indivíduos acometidos. Estudos epidemiológicos recentes demonstram que os transtornos depressivos e de ansiedade têm início na infância, comprometendo a qualidade de vida do indivíduo ao longo de toda a sua existência⁵. Apesar da alta prevalência, os mitos sobre a doença mental e a estigmatização do doente persistem, mesmo entre profissionais da área de saúde que desconhecem o grande progresso ocorrido nas últimas décadas quanto ao diagnóstico e, sobretudo, ao tratamento desses transtornos⁶. Muitas vezes, o senso comum considera o doente mental como um perigo social, discriminando-o ou responsabilizando-o pela própria doença. Agrava ainda mais esse quadro a redução de produtividade decorrente da incapacitação resultante de transtornos mentais, mesmo os não psicóticos. Somam-se a isso suas consequências, como perda de emprego, dificuldade nos relacionamentos interpessoais e rejeição social.

A carga dos transtornos mentais não deve ser considerada meramente como um reflexo dos índices de psicopatologia, mas de uma série de condições e problemas individuais e da coletividade. Historicamente, os serviços de saúde mental têm se voltado ao tratamento dos transtornos ditos neuropsiquiátricos, como as epilepsias, o retardo mental e as grandes psicoses, também denominados transtornos mentais graves. Entretanto, esse ponto de vista é bastante restritivo, sendo necessária urgente revisão e reformulação. A reestruturação dos serviços com ênfase no treinamento dos profissionais de cuidados primários para o reconhecimento dos quadros mais prevalentes tem sido a estratégia adotada por países nos quais essa questão vem sendo abordada há mais tempo. Apesar da contribuição dos distúrbios mentais para a carga global das doenças, a saúde mental ainda é uma área negligenciada quanto à provisão de serviços de atenção à saúde, em razão do estigma, recursos limitados e concentração do atendimento em hospitais psiquiátricos anacrônicos, ineficientes e iatrogênicos7.

A Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) reconhece explicitamente o valor dos dados provenientes de estudos da população geral, pois considerar que:

É importante que tenhamos informações sobre a prevalência e o déficit na oferta de serviços para programar políticas e planos que assegurem a reestruturação dos serviços e mobilizar recursos para promover a reforma da saúde mental, aumentando as verbas do orçamento público, de acordo com a crescente importância da área. Deve-se considerar também a vantagem de integrar a reestruturação dos serviços de saúde mental como parte da reforma do setor de saúde.

A existência de dados epidemiológicos da população geral que descrevam a magnitude da ocorrência e da gravidade dos transtornos mentais é fundamental para planejar os serviços de saúde, treinar os profissionais e alocar os recursos financeiros destinados ao seu tratamento. A forma de organização dos serviços de saúde e os modelos de atendimento, por sua vez, garantem o acesso da população à rede de equipamentos de saúde.

Neste capítulo, foram destacados, inicialmente, os estudos de prevalência de transtornos mentais no cenário mundial e as suas implicações para a saúde pública. Após revisar os estudos latino-americanos, as pesquisas sobre a população brasileira são examinadas quanto à amostra de adultos, crianças e serviços de atenção primária. Em especial, foram enfatizados os estudos da Área de Captação São Paulo (ECA) e São Paulo Megacity, que proveem dados epidemiológicos da população brasileira e foram executados com metodologia internacionalmente comparável.

Cenário mundial dos transtornos mentais

Embora sejam responsáveis por apenas 0,5% dos anos perdidos por morte prematura (YLL), os transtornos mentais e por uso de substâncias dominam o cenário mundial atual da carga global por transtornos não fatais e incapacitantes. Uma nova análise do GBD demonstrou que esses quadros são a principal causa de anos vividos com incapacidade (22,9% do total de YLD) e respondem por 7,4% do número total de anos de vida ajustados à incapacidade (DALY).

Entre os transtornos psiquiátricos, os transtornos depressivos lideram o ranking das causas de anos de vida ajustados à incapacidade (40,5% da carga dos transtornos mentais e por uso de substâncias), seguidos por transtornos de ansiedade (14,6%), transtornos por uso de substâncias ilícitas (10,9%) e transtornos por uso de álcool (9,6%).

Os transtornos neuropsiquiátricos, junto a problemas de visão, audição, osteoartrite e doenças cerebrovasculares, dominam o cenário mundial atual da carga global por transtornos não fatais e incapacitantes 10,11. A depressão unipolar lidera o ranking das causas de anos de vida vividos com incapacitação, em homens e mulheres, embora a carga seja 50% maior nas mulheres. Sobre a população de mulheres também recai grande carga por transtornos de ansiedade, enxaqueca e demências. Nos homens, o impacto dos transtornos por uso de álcool e drogas é seis vezes maior que nas mulheres, compreendendo 25% da carga total atribuída aos transtornos psiquiátricos. Sabe--se que, embora os transtornos mentais causem pouco mais de 1% das mortes, são responsáveis por mais de 12% das incapacitações por doenças, lesões e outras condições deletérias à saúde em geral. Esse percentual é ainda mais elevado (23%) em países desenvolvidos.

Em 2001, das dez principais causas de incapacitação em países desenvolvidos, duas eram transtornos psiquiátricos, sendo a depressão unipolar responsável por 5,6% das incapacitações; as doenças decorrentes do uso de álcool, por 2,8%; e, ainda, a doença de Alzheimer e outros quadros demenciais, considerados neuropsiquiátricos, representavam a quarta causa de incapacitação e morte prematura. Em 2010, o uso de álcool mostrou-se responsável por 3,9% dos DALY no mundo, e seu impacto foi ainda maior em países desenvolvidos (9% dos DALY versus 3%, em países em desenvolvimento)12. O uso do álcool é o quinto principal fator de risco para a carga de doenças no mundo, e o principal em algumas regiões da América Latina, Leste Europeu e Sudeste da África Subsaariana¹³. As previsões apontam para um futuro em que haverá um aumento exponencial dos transtornos mentais. Estima-se, por exemplo, que doenças decorrentes do uso do tabaco sejam líderes em causar incapacitação nos países em desenvolvimento em 2020^{11,14}. A queda da mortalidade infantil e o crescimento da expectativa de vida vêm aumentando a proporção de indivíduos com idade abaixo de 15 anos e acima de 65 anos na pirâmide populacional dos países em desenvolvimento. Além de serem pessoas dependentes da faixa populacional economicamente ativa, esses grupos etários necessitam de abordagens diferenciadas no que se refere à prevenção e ao tratamento de transtornos mentais. Por outro lado, a faixa etária economicamente ativa sofre forte impacto de graves problemas sociais como desemprego, violência, pobreza, desigualdade social, desrespeito aos direitos humanos e, em diversos países, guerras civis e desastres naturais, o que a torna muito mais vulnerável a quadros clínicos relacionados ao estresse, pós-traumático ou não.

Estudos de prevalências versus necessidade de serviços

Desde o final da Segunda Guerra Mundial, vários estudos populacionais para estimar a prevalência dos transtornos mentais foram realizados, e a maioria utilizou medidas inespecíficas de psicopatologia. Nos últimos 20 anos, o avanço da epidemiologia psiquiátrica descritiva se fortaleceu, em grande parte, em razão do desenvolvimento de entrevistas diagnósticas estruturadas aplicadas por leigos em grandes amostras representativas da população geral¹. O Epidemiological Catchment Area Study (ECA)¹⁴, realizado no início da década de 1980 em cinco centros nos Estados Unidos, foi o primeiro estudo a utilizar essa metodologia. Outros dois estudos americanos, o National Comorbidity Survey (NCS)15 e o National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)16, por terem metodologias semelhantes, permitiram comparações de prevalência ao longo de 10 anos. As taxas de prevalência nos 12 meses anteriores à entrevista permaneceram relativamente estáveis: ao redor de 30% para transtornos mentais e abuso de substâncias, dos quais de 5 a 6% para transtornos graves (esquizofrenia ou outras psicoses não afetivas, transtorno bipolar, dependência de substâncias, tentativa de suicídio ou outro transtorno que leve à incapacitação), 12 a 13,5% para transtornos moderados e 10,8 a 12% para transtornos leves, assim classificados pelo respondente¹⁷.

Estudos realizados em outros países, nos quais instrumentos semelhantes foram utilizados, mostraram prevalências comparativamente elevadas. No estudo realizado em Oslo, na Noruega, a prevalência ao longo da vida para qualquer transtorno mental foi de 52,4% e, no ano anterior à entrevista, de 32,8%18, sendo a depressão o transtorno mais prevalente entre as mulheres e abuso/dependência de álcool, o mais frequente entre os homens. No estudo nacional realizado na Austrália19, 23% da população apresentou um ou mais transtornos mentais não psicóticos (depressão, ansiedade, abuso ou dependência de álcool, ou drogas e/ou neurastenia), mas apenas 35% desses casos receberam alguma forma de tratamento, a maioria em cuidados primários. Apesar das altas taxas de prevalência observadas, mostrou-se evidente, em todos os estudos, que apenas uma pequena porcentagem de pessoas com diagnóstico psiquiátrico recebia algum tipo de tratamento20. Os estudos americanos mostram que, embora não tenha havido mudança nas prevalências de transtornos mentais ao longo dos 10 anos entre o NCS e o NCS-R, houve um aumento na taxa de tratamento, que variou de 12,2 a 20,1% no período. Apesar desse aumento, quase 60% das pessoas com transtornos mentais graves não haviam recebido nenhuma forma de tratamento no ano anterior à avaliação (2001-2002).

International Consortium in Psychiatric Epidemiology

O International Consortium in Psychiatric Epidemiology (ICPE)²¹ reuniu pesquisadores que conduziram estudos epidemiológicos, utilizando metodologia semelhante, em amostras populacionais de diferentes países: o NCS dos Estados Unidos¹⁵, o Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS)²² da Holanda, o estudo de Fresno²³, o estudo realizado na cidade do México²⁴, dados da Turquia²⁵ e o estudo realizado na área de captação do HCFMUSP (São Paulo – ECA)²⁶.

Esses estudos demonstram, com grande consistência entre os países, altas prevalências de transtornos mentais em algum momento da vida em indivíduos residentes na comunidade, com índices que variam de 35% a aproximadamente 50%. Depressão, ansiedade e uso nocivo/dependência de substâncias são os transtornos mentais mais comuns. A comorbidade entre esses transtornos é a regra, elevando o grau de incapacitação a eles associado.

Outra importante informação obtida nesses estudos se relaciona à idade de início dos transtornos. A maior parte tem início na segunda e na terceira décadas da vida. A mediana para o início dos transtornos de ansiedade encontrada no conjunto de dados do ICPE foi ao redor de 15 anos de idade, 26 anos para transtornos do humor e 21 anos para transtornos relacionados ao uso de substâncias psicoativas. O início precoce associado ao curso crônico, afetando grande parte dos anos produtivos, indica a magnitude da carga associada a esses transtornos, tanto para o indivíduo como para a família e a sociedade, muitas vezes maior do que aquela decorrente de doenças físicas crônicas, como bem demonstrado pelo estudo GBD.

Em relação aos fatores de risco, houve um padrão relativamente homogêneo nas diversas culturas. As mulheres apresentaram maior risco para transtornos de ansiedade e depressão e os homens, para problemas relacionados ao uso de substâncias. Casados e empregados apresentaram menores índices de comorbidade. Houve relação inversa entre nível socioeconômico e comorbidade. Aparentemente, esses achados sugerem que determinados transtornos mentais têm maior probabilidade de ocorrer em determinados setores da sociedade que apresentem condições socioeconômicas desfavoráveis. Um resultado interessante foi o aumento de psicopatologia nas coortes mais recentes (i. e., populações mais jovens têm prevalência maior dos transtornos), em comparação às gerações mais velhas. Esse efeito é maior para os transtornos depressivos. No Brasil, foi particularmente acentuado para os transtornos relacionados ao uso de substâncias psicoativas (odds ratio [OR] 5,6; 95% IC: 3,7-66,6, para a coorte de 18 a 24 anos; OR 2,7; 95% IC: 2,1-3,6, para a coorte de 35 a 44 anos de idade).

Nesses estudos, o significado clínico das altas prevalências encontradas foi medido por meio do relato dos sintomas a profissionais da saúde, da interferência na vida, ou ainda pelo uso de medicamentos para tratar os sintomas relatados. No entanto, esses critérios selecionam casos mais graves, com ideação suicida e índices elevados de comorbidade. Porém, caso se foque nos transtornos mais graves, corre-se o risco de gastar muitos recursos, com pouco retorno em termos de saúde pública. Necessidade de serviço não deve ser medida levando-se em conta somente a incapacitação, pois a prevenção é efetiva para transtornos comuns, como os relacionados ao uso de substâncias subsequente a sintomas de ansiedade e depressivos em adolescentes²⁷. A identificação dos indivíduos com maior risco e a utilização de estratégias de intervenção específicas (p. ex., abordagens cognitivo-comportamentais focadas no transtorno primário) poderiam prevenir uma parte desses futuros casos de dependência.

Outro ponto a ser esclarecido se relaciona à informação retrospectiva sobre o início precoce dos transtornos mais frequentes²⁸. Dados sobre fatores de risco ligados ao desenvolvimento, temperamento, relacionamento parental e fatores ambientais, coletados de forma independente da psicopatologia, são necessários para esclarecer o papel desses estressores na patogênese dos diversos transtornos.

A questão fundamental é a operacionalização dos construtos de incapacitação e a incorporação dessa medida nos novos estudos epidemiológicos. No estudo World Mental Health Survey (WMHS)²⁹, descrito a seguir, a avaliação do grau de incapacitação pelo Disability Assessment Schedule (WHO-DAS)³⁰ constituiu um avanço em relação a essa questão. Outra contribuição importante é a avaliação independente da psicopatologia e da incapacitação, pois sabe-se que pessoas com sintomas psiquiátricos subsindrômicos podem apresentar incapacitação significativa e necessitar de tratamento.

Estudo World Mental Health Survey

Com o intuito de prover informações padronizadas, produzidas com rigor metodológico e internacionalmente comparáveis, completando as lacunas do conhecimento acerca dos transtornos psiquiátricos na população geral deixadas pelos estudos anteriores, foi implantado o estudo World Mental Health Survey (WMHS), uma iniciativa da OMS e de pesquisadores da Universidade de Harvard (http://www.hcp.med.harvard.edu/wmh). E um estudo epidemiológico multicêntrico mundial, que avalia prevalência, gravidade, distribuição e os fatores determinantes de transtornos mentais e do uso de substâncias psicoativas em amostras probabilísticas da população geral em mais de trinta países, empregando os mesmos procedimentos metodológicos em relação à amostragem e aos instrumentos de avaliação. O WMHS avalia também a utilização de serviços de saúde geral e de saúde mental, o uso de psicofármacos, os níveis de incapacitação e a sobrecarga familiar, provendo informações essenciais para embasar as projeções da OMS acerca da carga global associada aos transtornos mentais e ao uso de substâncias psicoativas (GBD). Mais ainda, esse estudo permitirá comparações transculturais e entre países em diferentes estágios de desenvolvimento socioeconômico. Até o presente, o estudo foi conduzido com a mesma metodologia em mais de trinta países nas cinco regiões administrativas da OMS, em 35 idiomas diferentes, tendo realizado mais de 150 mil entrevistas e com a expectativa de que o banco mundial de dados seja composto por mais de 300 mil indivíduos. O Brasil participa desse levantamento mundial com o estudo São Paulo Megacity.

Análise dos resultados obtidos em catorze países mostrou taxas variadas de prevalência de transtornos mentais nos últimos 12 meses²⁹. O diagnóstico de pelo menos um transtorno psiquiátrico variou de 4,3% em Xangai (China) a 26,4% nos Estados Unidos. Contudo, a gravidade dos quadros clínicos mostrou-se diretamente associada à incapacitação. Identificou-se, ainda, que uma elevada porcentagem de casos graves não recebeu tratamento nos últimos 12 meses: entre 35,5 e 50,3% nos países desenvolvidos^{16,31,32} e entre 76,3 e 85,4% nos países em desenvolvimento³³⁻³⁵.

Situação da América Latina

O Banco Mundial projetou uma estimativa de crescimento populacional na América Latina de 28% entre o ano 2000 e 2015, passando de 508 para 622 milhões de pessoas. Esse crescimento será maior na população com mais de 50 anos de idade (mais de 60%). A faixa etária de 15 a 49 anos, a qual tem o maior risco de desenvolver transtornos mentais, terá um crescimento de 22%. Estudos epidemiológicos realizados na região desde a década de 1980 têm fornecido informações sobre a magnitude do problema dos transtornos mentais na região³⁶.

Kohn et al.³⁷ organizaram os estudos conduzidos em diversos países latino-americanos e calcularam a prevalência mediana dos transtornos mentais na região para pessoas com 18 anos de idade ou mais. As taxas de prevalência de cada transtorno nos 12 meses anteriores à entrevista para amostra total e por gênero estão resumidas na Tabela 1. Os transtornos mais comuns foram abuso e/ ou dependência de álcool e depressão maior, ambos acometendo, independentemente, ao redor de 5,5% da amostra. Os transtornos de ansiedade e depressivos foram mais prevalentes nas mulheres, enquanto os transtornos decorrentes do uso de álcool/substâncias foram mais frequentes em homens.

Embora os dados possam representar uma subestimativa da magnitude do impacto dos transtornos mentais, os autores também fizeram projeções sobre o número de indivíduos afetados pelos diversos transtornos nessa região (Tabela 2). Esses números fornecem uma estimativa da magnitude de pessoas afetadas por transtornos mentais. Por exemplo, quadros depressivos maiores acometeriam ao redor de 12,5 milhões de pessoas no momento da avaliação e abuso ou dependência de álcool seria apresentado

Tabela 1. Cálculo das prevalências nos 12 meses anteriores à entrevista (mediana) de transtomos mentais, em países da América Latina

	0	Razão Mulheres/ homens		
Transtorno	Total	Homens	Mulheres	
Psicoses não afetivas	0,7	0,7	1,1	1,6
Depressão maior	5,4	3,5	7,1	2,0
Distimia	1,7	0,9	2,6	2,9
Transtorno bipolar	0,7	0,6	0,4	0,7
Transtorno de ansiedade generalizada	1,3	0,9	1,3	1,4
Transtorno de pânico	1,1	0,5	1,4	2,8
Transtomo obsessivo- compulsivo	1,2	1,0	1,4	1,4
Abuso/ dependência de álcool	5,6	9,8	1,4	0,14
Abuso/ dependência de drogas	0,5	1,0	0,2	0,2
Fonte: Kohn et al.º.				

por 18,9 milhões de pessoas nos 12 meses anteriores à entrevista. Ainda segundo esse levantamento feito por Kohn et al.,³⁷ somente a metade dos afetados recebeu algum tipo de tratamento. Embora esses dados apresentem sérias limitações de comparabilidade, dadas pelas diferentes metodologias e variedade de instrumentos utilizados, assim como o pequeno número de países estudados, os quais não representam a totalidade da região, não deixam de ser informativos, sinalizando um alerta para a dimensão

da carga social dos transtornos mentais na América Latina. A reestruturação dos serviços se impõe, uma vez que o modelo assistencial desses países é centrado em grandes hospitais asilares arcaicos. Existe a necessidade de modernização desses hospitais e de ampliação da rede de atenção comunitária, pois há uma carência de leitos de internação e de serviços ambulatoriais na região.

Estudos epidemiológicos populacionais no Brasil

Estudos em adultos

O estudo brasileiro multicêntrico de morbidade psiquiátrica

No início da década de 1990, o questionário de morbidade psiquiátrica de adultos (QMPA) foi utilizado no Estudo Brasileiro Multicêntrico de Morbidade Psiquiátrica³⁸, em três áreas metropolitanas brasileiras: Brasília, São Paulo e Porto Alegre. Na primeira fase do estudo, o QMPA foi aplicado a 6.471 sujeitos (todos com mais de 14 anos de idade, residentes nos domicílios selecionados). Na segunda fase, uma subamostra de indivíduos considerados prováveis casos (30%) e 10% dos negativos foi reentrevistada por psiquiatras (n = 836).

Foram estimadas a prevalência global de transtornos psiquiátricos ao longo da vida e a necessidade potencial de tratamento no último ano³⁸. A estimativa global de prevalência de transtornos mentais ao longo da vida foi ajustada por idade e se mostrou elevada nas três áreas: 31% em São Paulo, 42,5% em Porto Alegre e 50,5% em Brasília. As prevalências ajustadas de transtornos que necessitavam de tratamento para o período de 1 ano variaram de 19 (São Paulo) a 34% (Brasília e Porto Alegre). Transtornos de ansiedade e alcoolismo foram os quadros mais prevalentes nos três centros estudados. Comparando-se as morbidades por sexo, os transtornos psiquiátricos não psicóticos foram mais frequentes entre as mulheres e o abuso/dependência de álcool entre os homens (Tabela 3). Os

Tabela 2. Estimativa do número de indivíduos, com 18 anos ou mais, afetados por diversos transtomos mentais na América Latina e no Caribe, em milhões (média dos índices identificados em cada país estudado)*

	12 1	meses anteriores à	entrevista		No momento da entrevista		
Transtorno	Total	Homens	Mulheres	Total	Homens	Mulheres	
Psicoses não afetivas	2,4	1,2	1,9	2,4	1,0	1,4	
Depressão maior	18,3	5,8	12,3	12,5	4,0	8,1	
Distimia	4,1	1,3	2,2	0,7	0,3	0,5	
Transtorno bipolar	2,4	1,0	0,7	1,7	8,0	0,9	
Transtomo de ansiedade generalizada	4,4	1,5	2,2	2,4	1,0	1,2	
Transtorno de pânico	3,7	0,8	2,4	1,7	0,3	1,4	
Transtorno obsessivo-compulsivo	4,1	1,7	2,4	4,4	1,7	2,4	
Abuso/dependência de álcool	18,9	16,2	2,4	8,8	9,4	0,5	
Abuso/dependência de drogas	1,7	1,7	0,3	ND	ND	ND	
* Projeção populacional para América Latina e (Caribe para 2015:	622 milhões de pessoa	s.				

Tabela 3. Prevalência ao longo da vida de transtornos psiquiátricos (DSM-III), ajustada para idade, por gênero em três áreas metropolitanas do Brasil em 1991

		Brasília			São Paulo			Porto Alegre	•	
		Razão			Razão			Razão		
Transtorno psiquiátrico	Homens	Mulheres	M/H	Homens	Mulheres	M/H	Homens	Mulheres	M/H	
Transtornos de ansiedade	13,6	21,6	1,59**	7,3	13,9	1,90**	5,2	14,0	2,69**	
Estados fóbicos	10,8	22,7	2,10**	4,9	10,4	2,12**	7,7	20,5	2,66**	
Transtorno somato- dissociativo	3,3	13,0	3,94**	1,3	4,3	3,31**	1,7	8,0	4,70**	
Franstorno obsessivo- compulsivo	0,9	0,5	1,80	-		-	1,7	2,5	1,47	
Transtomos de ajustamento	1,9	2,2	1,16	-	1,2	-	1,7	1,5	1,14	
Estados depressivos	1,9	3,8	2,00 *	-	3,8	-	5,9	14,5	2,46**	
Mania e ciclotimia	0,9	-	-	-	0,6	-	1,7	0,5	3,40*	
Transtornos psicóticos	-	0,5	-	-	1,2	-	2,4	2,5	1,04	
Abuso/dependência de álcool	15,0	1,1	13,64**	15,2	-	-	16,0	2,5	6,40**	
Distúrbios de aprendizado	3,3	2,7	1,22	3,6	1,7	2,12*	2,4	4,5	1,87*	
lodos os casos†	47,0	53,8	1,14**	32,7	28,8	1,13	35,0	49,9	1,43**	

DSM-III: critérios da 3ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais; M/H: relação mulheres:homens.

transtornos mais prevalentes ao longo da vida foram os transtornos de ansiedade (9,6 a 17,6%) e os quadros fóbicos (7,6 a 16,7%). Contudo, o alcoolismo foi o principal transtorno mental observado entre os homens, com uma prevalência ao longo da vida próxima a 15% nas três cidades. Por outro lado, houve uma consistente predominância feminina em todas as áreas estudadas em relação aos transtornos de ansiedade, quadros fóbicos, transtornos somato-dissociativos e estados depressivos.

Estudo São Paulo - ECA

O Departamento e Instituto de Psiquiatria da FMUSP e a Faculdade de Saúde Pública da USP realizaram um estudo na área de captação do HCFMUSP, incluindo dois bairros situados na área geográfica circunvizinha a esse complexo hospitalar. Esse estudo, chamado na literatura internacional de São Paulo – Epidemiologic Catchment Area Study (SP-ECA), teve o objetivo de identificar a prevalência de transtornos psiquiátricos na população adulta residente na área, assim como determinar a associação de fatores de risco para esses transtornos. Ao mesmo tempo, o estudo verificou a ocorrência de doenças físicas crônicas e o uso de serviços de saúde, para posterior reestruturação do atendimento médico e psiquiátrico da região²⁶.

Verificou-se que, das 1.464 pessoas entrevistadas na comunidade, 46% apresentaram pelo menos um diagnóstico de transtorno psiquiátrico ao longo da vida, de acordo com a CID-10⁴; 26,5% apresentaram pelo menos um diagnóstico no ano anterior à entrevista; e 22% apresentaram pelo menos um diagnóstico no mês anterior à entrevista (Tabela 4). Uma em cada quatro pessoas apresentou, ao longo da vida, pelo menos um diagnóstico de transtorno depressivo ou de ansiedade. O diagnóstico mais comum foi o de dependência da nicotina (25% ao longo da vida). Excluindo-se a dependência da nicotina,

Tabela 4. Prevalência (% e erro-padrão) de transtomos mentais (CID-10) ao longo da vida (São Paulo-ECA; n = 1.464) Total Homens Mulheres Transformo % (EP) % (EP) % (EP) Psicoses não afetivas 1,9 (0,3) 1,7 (0,6) 2,0 (0,4) Episódio depressivo maior 16,8 (1,1) 13,5 (1,6) 19,2 (0,3) 4,3 (0,5) 3,7 (0,8) 4,7 (0,7) Transtomo bipolar 1,0 (0,3) 1,1 (0,6) 0,9 (0,3) Transtorno de ansiedade 3,3 (0,9) 4,2 (0,6) 4,9 (0,8) generalizada Transtorno de pânico 1,6 (0,3) 0.7 (0.4) 2,3 (0,4) **Fobias** 8,4 (0,6) 4,4 (0,6) 11,4 (1,0) Abuso/dependência de álcool 5,5 (0,7) 7,8 (1,5) 3,8 (0,4) Abuso/dependência de 1,9 (0,6) 0,6 (0,3) 1,1 (0,3) drogas Dependência da nicotina 25,0 (1,5) 30,0 (2,0) 21,3 (0,7) Bulimia nervosa 0,3 (0,2) 2,4 (0,5) 1,5 (0,3) Transtorno somatoforme 6,0 (0,7) 4,7 (1,2) 6,9 (0,7) Qualquer transtorno 45,9 (1,6) 45,3 (2,8) 46,3 (1,7) EP: erro-padrão; CID-10: Classificação Internacional de Doenças, 10º edição¹. Fonte: Andrade et al.20.

^{*} p < 0.05 e > 0.005; **p < 0.005; * as estimativas de todos os casos não correspondem à somatória de prevalência por diagnóstico por causa da ocorrência de comorbidade. Fonte: Almeida-Filho et al.,***

33% da amostra apresentaram ao menos um diagnóstico psiquiátrico ao longo da vida.

Ainda sem levar em conta a dependência da nicotina, o episódio depressivo (presença de sintomas depressivos por 2 semanas ou mais) foi, isoladamente, o transtorno mental mais frequente, afetando 17% das pessoas entrevistadas, em algum momento de sua vida. Se for considerada a comorbidade com a distimia (transtorno depressivo crônico de gravidade leve ou moderada, mas não menos incapacitante, com duração de mais de 2 anos), cerca de 20% dos indivíduos da comunidade apresentam ou apresentaram algum transtorno depressivo. A frequência de alteração cognitiva, sugestiva de quadro de demência, foi observada em aproximadamente 5% em pessoas de 60 anos ou mais de idade. A presença de transtornos psicóticos no momento da entrevista foi identificada em cerca de 1% da amostra.

Com relação aos padrões de consumo de álcool, 22% dos entrevistados eram abstêmios, 60,3% eram bebedores moderados (sem diferença entre os gêneros) e 17,5% relataram ter feito uso pesado de álcool nos 12 meses que antecederam a pesquisa. Verificou-se que mulheres de ampla faixa etária (18 a 44 anos de idade), não casadas, com maior grau de instrução, estiveram mais expostas aos riscos do beber pesado episódico. Entre os homens, as maiores taxas de beber pesado foram observadas entre aqueles que nunca se casaram, estudantes e de baixa escolaridade. Nota-se que a proporção de indivíduos que experimentaram consequências negativas aumentou à medida que o padrão de uso foi se tornando mais pesado. Uma das principais descobertas do estudo foi que, embora os homens sejam duas vezes mais propensos a fazer uso pesado de álcool em comparação às mulheres, houve uma convergência entre os gêneros em relação aos tipos de problemas avaliados para os padrões de uso pesado e para o uso pesado e frequente. Portanto, homens e mulheres tipicamente apresentaram a mesma proporção de problemas quando o padrão de consumo pesado do álcool estava instalado³⁹.

Em relação à determinação de subgrupos populacionais com maior risco para certos transtornos, verificou--se que as mulheres apresentam maior ocorrência de transtornos afetivos (com exceção de episódios psicóticos de exaltação maníaca), transtornos de ansiedade (exceto para transtorno obsessivo-compulsivo), transtornos dissociativos (transes e perdas de consciência), transtornos somatoformes (sintomas físicos não explicáveis) e transtornos alimentares. Os homens apresentam maiores taxas de uso nocivo ou dependência de drogas, incluindo tabaco e álcool. Tomando-se a idade como referência, indivíduos com mais de 65 anos apresentam as menores prevalências de transtornos mentais, excluindo-se, evidentemente, as alterações cognitivas sugestivas de quadros demenciais. É importante ressaltar que indivíduos de ambos os sexos, na faixa de 25 a 54 anos, apresentam frequência de transtornos mentais mais elevada e maior probabilidade de terem dois ou mais transtornos associados, entre os quais abuso ou dependência de substâncias. Outros fatores associados a transtornos ansioso-depressivos e abuso ou dependência de substâncias são separação ou divórcio e desemprego.

A proximidade de centros médicos de excelência na área e o nível de escolaridade e informação indicam que essa amostra tem acesso facilitado a serviços de saúde⁴⁰. Entretanto, mais de 70% pagam algum tipo de seguro ou plano de saúde. Aproximadamente um terço dos entrevistados (32,2%) procurou algum tipo de serviço de saúde no mês anterior à entrevista, 30% da amostra procurou atendimento médico não psiquiátrico no mês anterior à entrevista e 7,8% procurou atendimento psicológico (psiquiatra, psicoterapeuta ou aconselhamento psicológico). Mulheres e pessoas com mais de 60 anos procuraram mais os serviços de saúde. A presença de transtornos psiquiátricos aumenta o uso de serviços, e essa utilização é maior se o transtorno ocorreu no ano anterior à entrevista. Daqueles que relatam doenças físicas (quase 50% dos entrevistados), os que mais procuraram serviços de saúde no último mês foram os acometidos por neoplasias (47% destes) e os que tiveram um acidente vascular cerebral (59%), em função da gravidade característica dessas doenças. Ressalta-se ainda que indivíduos com abuso/dependência de substâncias psicoativas em associação com transtornos depressivos ou de ansiedade são os que mais procuraram atendimento médico não psiquiátrico no mês anterior à entrevista, tanto quanto ou mais do que os acometidos por neoplasias (48 a 60% dos acometidos). Esses dados demonstram que a presença de um transtorno psiquiátrico aumenta a utilização de qualquer serviço de atenção à saúde.

Uma questão a ser discutida é a da concomitância de transtornos de ansiedade, depressão e uso de substâncias. Duas em cada três pessoas que apresentaram diagnóstico de transtorno psiquiátrico no ano anterior à entrevista tinham mais de um transtorno associado, mostrando que a comorbidade psiquiátrica é frequente. A psicopatologia é concentrada em aproximadamente 9,2% da amostra, que apresenta três ou mais diagnósticos ao longo da vida, representando um terço dos transtornos no último mês. A cronicidade dos transtornos mais frequentes (medida pela proporção de indivíduos que apresentaram sintomas no ano anterior à entrevista e que identificaram os mesmos sintomas no mês anterior à entrevista) também é um fator saliente que deve ser destacado. É importante ainda considerar, na organização de serviços de saúde, que mais da metade dos casos de ansiedade, transtornos somatoformes e abuso/dependência de substâncias, principalmente de álcool, são quadros crônicos, o que potencialmente sobrecarrega o sistema de saúde.

Estudo São Paulo Megacity

O estudo São Paulo Megacity Mental Health Survey, parte do WMHS, examinou uma amostra probabilística da população geral adulta (18 anos de idade ou mais) residente na região metropolitana de São Paulo, composta por 39 municípios. Os respondentes selecionados foram avaliados no seu domicílio por meio da entrevista estruturada composite international diagnostic interview, versão para o WMHS (WMHS-CIDI). Foram realizadas

5.037 entrevistas (4.546 com os sujeitos selecionados e 491 com cônjuges) entre os anos de 2005 e 2007⁴¹.

A prevalência de transtornos psiquiátricos ao longo da vida foi estimada em 44,8%. Os diagnósticos mais frequentes foram depressão maior (17,7%), fobia específica (12,4%) e abuso de álcool (9,6%) (Tabela 5).

Destaca-se o efeito do gênero na distribuição diferencial dos transtornos encontrados. Em termos gerais, as mulheres apresentaram mais transtornos psiquiátricos que os homens (OR 1,8; IC 95% 1,4-2,2, p ≤ 0,05). Enquanto os diagnósticos mais prevalentes entre as mulheres foram os transtornos de ansiedade (35,8%) e o transtorno depressivo maior (23,0%), os transtornos de ansiedade (19,5%) e o abuso de álcool (16,4%) foram os mais frequentes entre os homens. Não houve diferenças entre gêneros na prevalência de transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno bipolar e transtornos por controle de impulsos (exceto transtorno de conduta, mais frequente entre os homens).

Comparando-se esses resultados com outros países latino-americanos participantes do consórcio do WMHS, as taxas de transtornos mentais encontradas com os dados brasileiros foram mais elevadas do que as do México³⁵, mas próximas às observadas na Colômbia⁴², principalmente em relação ao abuso de álcool. Essas diferenças podem ser parcialmente explicadas em razão da diferença da estrutura sociodemográfica da população estudada, como faixa etária, distribuição socioeconômica, composição amostral da população urbana/rural, entre outras. Aspectos culturais parecem também contribuir para as diferenças das taxas encontradas nos outros países participantes.

Em relação aos países desenvolvidos participantes do WMHS, as taxas de prevalência ao longo da vida de transtorno depressivo maior no estudo São Paulo Megacity foram maiores que as taxas europeias, porém semelhantes às taxas americanas do NCS-R¹⁶ e neozelandesas⁴³.

Em relação a uso de álcool e transtornos relacionados, 86% da população estudada fez uso do álcool pelo menos uma vez na vida e 56% relatou o uso regular (consumo de até doze doses de álcool no período de 1 ano). Essas frequências refletem uma considerável exposição à bebida, assim como a continuação de seu uso em uma proporção significativa da população de São Paulo. Nove por cento da população apresentou diagnóstico de abuso e 3%, de dependência do álcool. Para o primeiro, a maioria desenvolveu o abuso antes dos 24 anos de idade, enquanto a primeira ocorrência dos sintomas de dependência aconteceu antes dos 35 anos.

No tocante às transições entre os estágios de uso do álcool, foi interessante notar que mais da metade dos indivíduos que experimentaram álcool se tornaram usuários regulares, cerca de 20% deles desenvolveram abuso, e por volta de 1:3 indivíduos com diagnóstico de abuso desenvolveu a dependência.

Esses achados foram muito importantes, pois deram uma noção de que:

 A.A prevalência de abuso foi três vezes maior do que a da dependência, ao contrário de estudos anteriores; B. O abuso e a dependência se manifestam, na maioria dos casos, em indivíduos entre 25 e 35 anos de idade, diferentemente de achados anteriores, que mostravam esses transtornos como mais tardios.

C.O abuso leva ao desencadeamento da dependência em aproximadamente um terço dos casos, conforme observado no estudo com amostra da região metropolitana de São Paulo. Corroborando esses dados, verificou-se que a maior parte da população estudada experimentou o álcool aos 17 anos de idade e quanto menor a idade de início do consumo do álcool na vida, maior foi a chance de o indivíduo desenvolver o abuso. Desse modo, concluiu-se que as estratégias de prevenção serão mais eficazes se estiverem direcionadas a indivíduos ainda jovens. Pais, escolas e serviços de atendimento primário devem estar preparados para identificar o uso indevido e problemático do álcool entre jovens antes que desenvolvam problemas decorrentes desse uso.

A despeito da elevada prevalência de transtornos mentais e por uso de substâncias na população geral da região metropolitana de São Paulo, apenas um terço dos casos graves receberam tratamento no ano anterior à entrevista4. Em análise preliminar, a proporção dos que utilizaram ao menos um psicofármaco com fins terapêuticos nos 12 meses anteriores foi de 6,1% desses indivíduos. A psicofarmacoterapia foi mais comum entre as mulheres (OR 2,6; IC 95% 1,6-4,1), aumentou com a idade, anos de educação e renda. As classes mais utilizadas foram os hipnóticos e sedativos (3,6%) e os antidepressivos (3,5%). Especificamente entre os portadores de transtornos mentais, aproximadamente 14% usaram algum psicofármaco. Esse uso foi maior na presença de comorbidades (21% dos portadores de dois ou mais transtornos), em casos moderados ou graves (17,3%) e entre os sujeitos com acesso a serviços psiquiátricos (53,14%). O uso de tais agentes também foi encontrado em indivíduos sem diagnóstico (2,9%).

Estudos em crianças

Três estudos brasileiros recentes procuraram estimar a prevalência de transtornos psiquiátricos na infância 45-47. O primeiro foi realizado em Taubaté, cidade do interior de São Paulo, e avaliava uma população predominantemente urbana e branca de 1.251 crianças entre 7 e 14 anos de idade, enquanto o segundo foi realizado em uma ilha da Baía de Todos os Santos (Ilha de Maré), em Salvador (Bahia), avaliando uma população rural, quase em sua totalidade negra ou parda. O estudo da Ilha de Maré foi executado em duas fases, com 519 crianças de 5 a 14 anos na primeira fase e cem crianças de 7 a 14 na segunda.

Apesar de não ter sido encontrada diferença estatisticamente significativa entre as prevalências de transtornos psiquiátricos das duas amostras, as prevalências encontradas em Taubaté⁴⁵ foram consistentemente maiores. Isso provavelmente reflete a falta de poder estatístico do estudo baiano⁴⁶, pois os diagnósticos categoriais só foram realizados com as cem crianças que participaram da segunda fase do estudo da Ilha de Maré. Comparando-se os dois

Tabela 5. Prevalência ao longo da vida de transtomos psiquiátricos (DSM-IV/WMH-CIDI) no estudo São Paulo Megacity (N = 2.519; homens = 1.104; mulheres = 1.415)

		fotal			Gênero		
			Masculino		Fe	eminino	
	96	EP	96	EP	96	EP	OR (IC 95%)
Transtomos de ansiedade							
Transtorno de pânico	1,7	0,2	0,9	0,18	2,5	0,38	2,9 (1,7-5,0)*
Transtorno de ansiedade generalizada	3,7	0,3	2,6	0,34	4,6	0,37	1,8 (1,3-2,4)*
Fobia social	5,6	0,4	4,2	0,53	6,7	0,58	1,6 (1,2-2,3)*
Fobia específica	12,4	0,6	7,9	0,85	16,5	0,73	2,3 (1,8-2,9)*
Agorafobia sem pânico	2,5	0,3	1,3	0,42	3,6	0,53	2,9 (1,4-6,1)*
Transtorno de estresse pós-traumático	3,2	0,2	1,6	0,42	4,6	0,40	3,0 (1,6-5,7)*
Transtorno obsessivo-compulsivo	6,7	0,5	5,8	0,58	7,6	0,83	1,3 (0,98-1,8)
Transtorno de ansiedade de separação	7,7	0,4	6,7	0,55	8,6	0,57	1,3 (1,04-1,6)*
Qualquer transtorno de ansiedade	28,1	0,9	19,5	1,29	35,8	1,45	2,3 (1,9-2,8)*
Transtornos de humor							
Transtorno depressivo maior	16,9	0,9	10,0	0,67	23,0	1,31	2,7 (2,3-3,1)*
Distimia	1,6	0,3	0,9	0,34	2,2	0,44	2,5 (1,5-5,3)*
Transtorno bipolar (I e II)	2,1	0,2	2,2	0,40	2,1	0,28	0,96 (0,6-1,5)
Qualquer transtorno de humor	19,1	8,0	12,3	0,82	25,2	1,25	2,4 (2,0-2,9)*
Transtornos de controle de impulso							
Transtorno opositivo-desafiador	1,4	0,2	1,4	0,30	1,5	0,26	1,2 (0,7-1,9)
Transtorno de conduta	2,1	0,2	3,2	0,43	1,1	0,20	0,4 (0,2-0,5)*
Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade	1,7	0,2	1,9	0,28	1,5	0,29	0,8 (0,5-1,3)
Transtorno explosivo intermitente	4,9	0,3	4,7	0,49	5,1	0,51	1,1 (0,8-1,6)
Qualquer transtorno de controle de impulso	8,4	0,4	8,9	0,51	7,9	0,76	0,9 (0,7-1,2)
Transtornos por uso de substâncias							
Abuso de álcool	9,8	0,6	16,4	1,12	4,0	0,51	0,2 (0,2-0,3)*
Dependência de álcool	3,3	0,3	5,8	0,69	1,0	0,15	0,2 (0,1-0,2)*
Abuso de drogas	2,9	0,4	4,4	0,62	1,6	0,34	0,3 (0,2-0,6)*
Dependência de drogas	1,4	0,3	2,0	0,47	8,0	0,22	0,4 (0,2-0,7)*
Qualquer transtorno por uso de substâncias	11,0	0,6	18,0	1,11	4,7	0,58	0,2 (0,2-0,3)*
Qualquer transtorno							
Um transtomo	44,8	1,4	37,3	2,08	51,5	1,83	1,8 (1,4-2,2)*
Dois ou mais transtomos	23,2	0,9	20,3	1,56	25,8	1,24	1,4 (1,1-1,7)*
Três ou mais transtornos	13,4	0,7	12,7	1,17	14,0	1,02	1,1 (0,8-1,5)

DSM-IV/WMH-CIDI: critérios do Manual de Diagnóstico e Estatística de Transfornos Mentais, 4ª. edição, extraídos da entrevista composite international diagnostic interview, versão World Mental Health; EP: erro-padrão; IC: intervalo de confiança; OR: razão de chances.

* p ≤ 0.05.

Fonte: Viana e Andrade*1.

estudos (Tabela 6), enquanto na Ilha de Maré a prevalência de qualquer transtorno psiquiátrico foi de 7%, em Taubaté essa taxa foi de 12,7%. Da mesma maneira, as prevalências de qualquer transtorno mental foram de 3,6 e 5,9%; de qualquer transtorno de conduta, 3,4 e 7%; e de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), 0,9 e 1,8%, respectivamente.

Em ambas as amostras, no entanto, foram encontradas variações semelhantes de psicopatologia, segundo idade e sexo: a prevalência de transtornos de conduta foi maior entre as crianças de sexo masculino, a de transtornos mentais comuns foi maior entre as de sexo feminino. Foi observado também um declínio de sintomas de hiperatividade de acordo com a idade.

No estudo de coorte de nascimento conduzido na cidade de Pelotas⁴⁷, foram avaliados 4.448 pré-adolescentes com 11 e 12 anos de idade. A prevalência de algum transtorno mental segundo o DSM-IV foi de 10,8%. Os diag-

Tabela 6.	Prevalência de problemas de saúde mental em crianças entre 7 e 14 anos da Ilha de Maré (Bahia) e comparação com a amostra de
	Taubaté (São Paulo)

Medida de problema de saúde	Proporção de casos positivos (95% IC)							
mental em crianças	n*	liha de Maré	Taubaté	OR (95% IC)				
Com base nos questionários								
Pais pensam que existe um problema	430 vs. 1.251	5,3% (3,2%-7,5%)	32,7% (30,1%-35,3%)	0,12 (0,08-0,18)				
Professores pensam que existe um problema	414 vs. 1.164	4,8% (2,8%-6,9%)	11,8% (9,1%-14,6%)	0,38 (0,22-0,64)				
Adolescente pensa que existe um problema	188 vs. 617	6,4% (2,9%-9,9%)	18,0% (14,7%-21,3%)	0,31 (0,16-0,58)				
"Caso" por critério de múltiplos informantes	430 vs. 1.251	9,8% (7,0%-12,6%)	18,1% (14,8%-21,4%)	0,49 (0,33-0,72)				
Com base em avaliação psiquiátrica DSM-IV								
Qualquer diagnóstico psiquiátrico	100 vs. 1.251	7,0% (2,3%-11,8%)	12,7% (9,8%-15,5%)	0,52 (0,24-1,18)				
Qualquer transtorno emocional	100 vs. 1.251	3,6% (0,2%-7,0%)	5,9% (4,0%-7,8%)	0,60 (0,22-1,67)				
Qualquer transtorno comportamental	100 vs. 1.251	3,4% (0,1%-6,8%)	7,0% (5,1%-8,9%)	0,47 (0,16-1,34)				
 Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade 100 vs. 1.251 	0,9%	(0%-1,9%)	1,8% (0,7%-2,8%)	0,53 (0,16-1,68)				

^{*} Número de sujeitos de Ilha de Maré (Bahia) e Taubaté (São Paulo), respectivamente.

OR: razão de chances; IC: intervalo de confiança; DSM-IV: critérios do *Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais*, 4ª edição. Fonte: Goodman et al.⁴⁰.

nósticos mais frequentes foram transtorno de déficit de atenção e hiperatividade/transtorno hipercinético (4,1%), transtorno de conduta (2,2%), transtorno opositivo-desafiador (2,1%), depressão maior (1,6%), fobia específica (1,4%) e transtorno de ansiedade generalizada (1,4%). Essas prevalências são um pouco maiores que as encontradas em países desenvolvidos, mas, no geral, correspondem ao relatado pela literatura internacional.

Estudos na atenção primária

Uma importante fonte de informações sobre a população que busca atendimento de saúde é o estudo sistemático dos transtornos mentais em serviços de atenção primária. Até o início, na década de 1960, o conhecimento acerca da distribuição e da história natural dos transtornos mentais era baseado em estudos de populações clínicas, a partir do estudo de transtornos psiquiátricos mais graves assistidos em hospitais psiquiátricos e ambulatórios de psiquiatria. Estudos pioneiros, conduzidos por Shepherd et al.48 na Inglaterra, demonstraram que, entre os pacientes atendidos nos serviços de atenção primária durante o período de 1 ano, 14% buscaram atendimento em razão de transtornos psiquiátricos ao menos em uma ocasião. Subsequentemente, outros estudos49 confirmam que a maior parte dos transtornos mentais era atendida no âmbito da atenção primária, no entanto, menos de 5% receberam atendimento psiquiátrico especializado, sendo tratados pelos médicos generalistas48.

O avanço do estudo de assistência aos transtornos mentais da comunidade prosseguiu com Goldberg e Huxley⁵⁰, que propuseram um modelo hierárquico, com diversos níveis e filtros, descrevendo a natureza da morbidade psiquiátrica na comunidade e como ela se reflete na organização dos serviços especializados de atenção à saúde mental. A morbidade psiquiátrica que se apresenta aos serviços de atenção primária é menos grave e com características clínicas diferentes daquela atendida nos serviços especializados. Geralmente, os pacientes apresentam sintomas depressivos, de ansiedade ou somatoformes, que poderiam ser reatados como transtornos mentais comuns ou morbidade psiquiátrica menor⁴⁸. A detecção de morbidade psiquiátrica na atenção primária tem uma importante influência na estruturação dos serviços de atenção secundária e terciária à saúde mental, em relação tanto à quantidade de pacientes quanto ao tipo e à gravidade de transtornos, que são subsequentemente encaminhados e tratados nos serviços especializados⁵⁰.

Em um estudo conduzido pela OMS51,52, envolvendo centros de atenção primária em quinze países, incluindo um centro universitário no Rio de Janeiro, foram avaliadas as morbidades psiquiátricas (de 25.916 pacientes) atendidas consecutivamente nesses serviços. A taxa de prevalência de transtornos mentais menores foi variável entre os vários centros estudados, sendo máxima de 53,3% em Santiago (Chile) e mínima de 9,7% em Xangai (China). Na cidade do Rio de Janeiro (Brasil), a taxa foi de 38%. As morbidades psiquiátricas menores, com uma taxa média de 24% – acrescida de 9% de transtornos subclínicos –, mostraram-se importantes do ponto de vista da saúde pública, sendo associadas ao aumento da incapacitação nos últimos 30 dias em razão da intensidade do quadro clínico. Os transtornos mentais causaram, em média, 1,8 dia de incapacitação/mês, sendo 2,8 dias para pacientes com vários sintomas, 4,7 dias para pacientes com transtornos subclínicos e 6,2 dias de incapacitação para pacientes que preencheram critérios diagnósticos para algum dos transtornos da CID-10. Tanto a presença de doença física como mental mostraram-se associadas à incapacitação global, embora a incapacitação ocupacional estivesse mais associada à presença de doença mental. Esse estudo mostrou, ainda, que 69% dos pacientes com morbidade psiquiátrica apresentaram sintomas somáticos (dor, fadiga, insônia, entre outros) e somente 5,3% apresentaram sintomas psíquicos. Muitos desses sintomas acompanhavam doenças físicas já conhecidas pelos médicos, porém o restante apresentava sintomas físicos não explicados pela investigação clínica. Em todos os centros estudados se confirmou, mais uma vez, a inadequação da dicotomia doença mental "ou" doença física, pois a comorbidade mental-física é elevada e as manifestações clínicas estão frequentemente sobrepostas ou são inespecíficas.

A variação da prevalência de transtornos psiquiátricos classificados pela CID-10 pode ser parcialmente explicada pelo tipo de serviço oferecido em cada centro. Em geral, a concordância entre os médicos e os entrevistadores participantes do estudo se mostrou mais elevada quando os quadros psicopatológicos eram mais graves ou acompanhados de incapacitação subsequente. A porcentagem média de detecção de "casos" com problemas mentais pelos médicos generalistas foi de 48,9%, em contraste com os 36% no centro do Rio de Janeiro. A identificação de casos mostrou-se mais eficiente (54 versus 27%) nos serviços em que os pacientes eram vistos pelo mesmo médico, por meio de consultas agendadas, com o registro de todas as consultas em prontuários. Em geral, um único médico era o responsável pelo acompanhamento, tratamento ou encaminhamento dos pacientes com problemas mentais nesses serviços. Nos quatro centros (Manchester, Verona, Seattle e Gröningen) que tinham tradição de colaboração e integração entre clínicos e psiquiatras, a eficiência também foi mais elevada. A detecção mostrou-se mais falha quando os pacientes apresentavam sintomas somáticos sem substrato clínico ou doença física concomitante. Entre todos os casos identificados, apenas 10,2% foram encaminhados para serviços especializados.

Quanto ao tratamento de transtornos mentais, 18,3% dos casos identificados não receberam nenhum tipo de tratamento. Os medicamentos da classe de benzodiazepínicos foram os mais utilizados, independentemente do seu diagnóstico psiquiátrico. No Rio de Janeiro, apenas 45% dos 36% de casos identificados receberam algum tipo de tratamento farmacológico, sendo 25% com sedativos, 7% com antidepressivos e 15% com medicamentos fitoterápicos. Entre os casos identificados como depressão, apenas 5% receberam antidepressivos. O uso infrequente de antidepressivos no tratamento de casos de depressão identificados na atenção primária parece inaceitável, uma vez que a eficácia dos medicamentos é comprovadamente elevada, reduzindo o curso do episódio atual, minimizando a consequente incapacitação e melhorando o prognóstico do transtorno depressivo em médio e longo prazo.

Investigando cinco unidades do Programa de Saúde da Família (PSF) no município de Petrópolis, no Rio de Janeiro, Fortes⁵³ identificou a prevalência de 56% de transtornos mentais comuns e de 33% de casos graves. Entre

os casos identificados, 45% apresentavam transtornos depressivos; 40%, transtornos de ansiedade; 22%, transtornos somatoformes; 20%, transtornos dissociativos; e 11%, transtornos associados ao uso do álcool. Outros estudos realizados em serviços de atenção primária no Brasil mostraram índices semelhantes de prevalência de transtornos mentais comuns, em torno de 50%. Estudando a população assistida em três serviços médicos de atenção primária da cidade de São Paulo, Mari et al.⁵⁴ verificaram prevalências de transtornos mentais comuns de 47 a 56%, e entre 25 e 27% dos casos foram considerados morbidades psiquiátricas graves; no entanto, a prevalência identificada pelos médicos generalistas variou de 10 a 49%.

No Brasil, a assistência à saúde é descentralizada e está organizada de acordo com vários sistemas de atenção (público, privado e diversos tipos de convênio/seguro de saúde), funcionando paralelamente e sem laços formais de integração e de intercâmbio de informação entre eles. Os usuários podem ser atendidos em todos os sistemas, inclusive por meio de autoencaminhamento. Além disso, observa-se uma grande variabilidade dessas combinações nas diferentes localidades, em razão da diversidade territorial, sociodemográfica e econômica. Assim, a utilização do modelo proposto presta-se à reflexão, com aplicação parcial à realidade brasileira, cuja assistência primária é dispensada por médicos clínicos, que trabalham na rede básica de saúde e de saúde da família, em serviços de pronto-atendimento, em ambulatórios (públicos e conveniados) e em consultórios particulares. Além disso, outros profissionais de saúde podem servir como elo de encaminhamento da morbidade psiquiátrica na comunidade para a atenção médica especializada, excluindo a rede de assistência primária desse processo. O conhecimento acerca da epidemiologia dos transtornos mentais nos serviços de atenção primária é de fundamental importância e tem crescente aplicação direta à realidade brasileira, na medida em que programas ambulatoriais e extrahospitalares vêm sendo implantados com maior ênfase para fazer frente ao atendimento de grande parte da população na comunidade.

Considerações finais

Os estudos epidemiológicos internacionais e nacionais sobre a ocorrência de transtornos mentais na população geral evidenciam a importância desse tema para a comunidade, sendo confirmados como uma das prioridades de saúde no mundo. Apesar da disponibilidade de variedade de tratamentos farmacológicos e psicoterapêuticos eficazes para os principais transtornos mentais, especialmente para depressão, quadros psicóticos e transtornos de ansiedade, somente uma pequena parcela da população necessitada recebe cuidados mínimos e apropriados. Quando não identificados ou tratados, seja pelo estigma ou por falta de serviços disponíveis, a carga dos transtornos mentais é extraordinariamente elevada, sobretudo nas regiões desfavorecidas onde os recursos são precários e os serviços, escassos. Portanto, para que os transtornos

sejam detectados precocemente e os pacientes recebam tratamento apropriado, é necessário que os médicos generalistas saibam como identificar esses transtornos e conheçam o manejo terapêutico adequado, incluindo drogas de escolha, amplitude de dosagem, tempo de manutenção da medicação após remissão dos sintomas, identificação da recuperação e retirada adequada da medicação. Estratégias preventivas devem ser implantadas, devendo o clínico ser capaz de reconhecer (e orientar o paciente para que ele reconheça) os fatores de risco e indicadores associados a recaídas ou recorrências. Os casos mais graves ou refratários devem ser reconhecidos e encaminhados para assistência psiquiátrica especializada. Por fim, modelos mais ágeis e integrados de serviços de saúde devem ser testados e implantados, com o intuito de garantir o acesso de tratamento para a população necessitada.

Como consequência dos resultados obtidos no estudo realizado pela OMS⁵¹, e pela sua importância em termos de saúde pública, essa organização desenvolveu um manual de diagnóstico e tratamento dos transtornos mentais na atenção primária⁵², disponibilizado em língua portuguesa em 1998⁵⁵. Esse manual é indicado para médicos generalistas, mas também contém informações de ampla utilidade para médicos das principais especialidades clínicas. O material educativo para identificação e manejo clínico de transtornos mentais na atenção primária pode ser obtido no portal da OMS.

Referências bibliográficas

- Eaton WW, Martins SS, Nestadt G, Bienvenu GJ, Clarke D, Alexandre P. The burden of mental disorders. Epidem Rev. 2008;1-14.
- Murray CJL, Lopez AD. The global burden of diseases: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Boston: Harvard School of Public Health/Geneva: World Health Organization/Washington: World Bank; 1996.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4.ed. Washington: American Bychiatric Association; 1994.
- Organização Mundial da Saúde. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10. Descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artes Médicas: 1993.
- Kessler RC, Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl R, Demler O, et al. Cross-national comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders: WHO International Consortium in Psychiatric Epidemiology. Bull World Health Organ, 2000;413-26.
- Sartorius N. Iatrogenic stigma of mental illness. BMJ. 2002;1470-1.
- Koopmans GT, Donker MC, Rutten FH. Common mental disorders and use of general health services: a review of the literature on population-based studies. Acta Psychiatr Scand. 2005;341-50.
- Organización Panamericana de la Salud. Informes finales: 128
 Sesion del Comité Ejecutivo de la OPS. Washington, 2001.
- Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2013;382(9904):1575-86.
- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CL. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. Lancet. 2006;1747-57.
- World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: World Health Organization; 2008.
- Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD cause patterns. Disponível em: http://www.healthmetricsandevaluation.org/gbd/visualizations/gbd-cause-patterns. Acessado em 07/04/2014.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380:2224-60.
- Robins LN, Regier DA. Psychiatric disorders in America: the Epidemiologic Catchment Area Study. New York: The Free Press; 1991.

- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshelman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-II-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry. 1994:8-19.
- Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. 2005;617-27.
- Kessler RC, Demler O, Frank RG, Olfson M, Pincus HA, Walters EE, et al. Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003. N Engl J Med. 2005;15-23.
- Kringlen E, Torgersen S, Cramer V. A Norwegian psychiatric epidemiological study. Am J Psychiatry. 2001;1091-8.
- Andrews G, Henderson S, Hall W. Prevalence, comorbidity, disability and service utilisation. Overview of the Australian National Mental Health Survey. Br J Psychiatry. 2001;145-53.
- Bebbington P, Meltzer H, Brugha T, Farrell M, Jenkins R, Ceresa C, et al. Unequal access and unmet need: neurotic disorders and the use of primary care services. Int Rev Psychiatry. 2003;115-22.
- Aguilar-Gaxiola S, Alegria M, Andrade L, Bijl R, Caraveo-Anduaga JJ, Dewit DJ, et al. The International Consortium in Psychiatric Epidemiology. In: Dragomirecká E, Palcová A, Papezová H, eds. Social psychiatry in changing times. Praga: Psychiatrické Centrum; 2000. p. 86-96.
- Bijl RV, van Zessen G, Ravelli A, de Rijk C, Langendoen Y. The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS): objectives and design. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 1998;581-6.
- Vega WA, Kolody B, Aguilar-Gaxiola S, Alderete E, Catalano R, Caraveo-Anduaga J. Lifetime prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders among urban and rural Mexican-Americans in California. Arch Gen Psychiatry. 1998;771-8.
- Caraveo-Anduaga J, Medina-Mora ME, Rascón ML, Villatoro J, Martinez-Vélez A, Gómez M. La prevalencia de los trastornos psiquiátricos en la población urbana adulta en México. Salud Mental. 1996;14-21.
- Kylyç C. Mental health profile of Turkey: main report. Ankara: Ministry of Health; 1998.
- Andrade L, Walters E, Gentil-Filho V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2002;316-25.
- Merikangas KR, Angst J, Eaton W, Canino G, Rubio-Stipec M, Wacker H, et al. Comorbidity and boundaries of affective disorders with anxiety disorders and substance misuse: results of an international task force. Br J Psychiatry Suppl. 1996:58-67.
- Wittchen HU, Reed V, Kessler RC. The relationship of agoraphobia and panic in a community sample of adolescents and young adults. Arch Gen Psychiatry. 1998:1017-24.
- The WHO World Mental Health Survey Consortium. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization world mental health surveys. JAMA. 2004;2581-90.
- Chwastiak LA, von Korff M. Disability in depression and back pain: evaluation of the World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHO DAS II) in a primary care setting. J Clin Epidemiol. 2003;507-14.
- Alonso J, Angermeyer M, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Project. Acta Psychiatr Scand. 2004; (Suppl. 420):21-7.
- Kawakami N, Takeshima T, Ono Y, Uda H, Hata Y, Nakane Y, et al. Twelve-month prevalence, severity, and treatment of common mental disorders in communities in Japan: preliminary finding from the World Mental Health Japan Survey 2002-3. Psychiatry Clin Neurosci. 2005;441-52.
- Gureje O, Lasebikan VO, Kola L, Makanjuola VA. Lifetime and 12-month prevalence of mental disorders in the Nigerian Survey of Mental Health and Well-Being. Br J Psychiatry. 2006;465-71.
- Vicente B, Kohn R, Rioseco P, Valdivia S, Levav I, Torres S. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R disorders in the Chile Psychiatric Prevalence Study. Am J Psychiatry. 2006;163:1362-70.
- Medina-Mora ME, Borges G, Lara C, Benjet C, Blanco J, Fleiz C, et al. Prevalence, service use, and demographic correlates of 12-month DSM-IV psychiatric disorders in Mexico: results from the Mexican National Comorbidity Survey. Psychol Med. 2005;1773-83.
- 36. World Bank, World development indicators 2002. New York: World Bank; 2002.
- Kohn R, Levav I, Caldas de Almeida JM, Vicente B, Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, et al. Los trastornos mentales en América Latina y el Caribe: asunto prioritario para la salud pública. Rev Panam Salud Publica. 2005;229-40.
- Almeida-Filho N, Mari JJ, Coutinho E, França JF, Fernandes J, Andreoli SB, et al. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. Brit J Psychiatry. 1997;524-9.
- Silveira CM, Siu ER, Wang YP, Viana MC, Andrade AG, Andrade LH. Gender differences in drinking patters and alcohol-related problems in a community sample in São Paulo, Brazil. Clinics. 2012;67:205-12.
- Andrade LH, Viana MC, Tofoli LFF, Wang YP. Influence of psychiatric morbidity and sociodemographic determinants on use of service in a catchment area in the city of São Paulo - Brazil. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2008;45-53.
- Viana MC, Andrade LH. Lifetime prevalence, age and gender distribution and age-of-onset of psychiatric disorders in the São Paulo Metropolitan Area, Brazil: results from the São Paulo Megacity Mental Health Survey. Rev Bras Psiquiatr. 2012;34:249-60.

- Posada-Villa JA, Aguilar-Gaxiola S, Magaña CG, Gomez LC. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: resultados preliminares del Estudio Nacional de Salud Mental Colombia, 2003. Rev Colomb Psiquiatr. 2004;241-26.
- Oakley Browne MA, Wells JE, Scott KM, McGee MA, New Zealand Mental Health Survey Research Team. Lifetime prevalence and projected lifetime risk of DSM-IV disorders in Te Rau Hinengaro: The New Zealand Mental Health Survey (NZM-HS). Austr NZ J Psychiatry. 2006;865-74.
- Andrade LH, Wang YP, Andreoni S, Silveira CN, Alexandrino-Silva C, Siu ER, et al. Mental disorders in megacities: findings from the São Paulo Mental Health Survey, Brazil. PLoS ONE. 2012;7(2):e31879.
- Fleitlich-Bilyk B, Goodman R. The prevalence of child psychiatric disorders in Southeast Brazil. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2004;727-34.
- Goodman R, Santos DN, Nunes APR, Miranda DP, Fleitlich-Bilyk B, Almeida Filho N. The Ilha de Maré study: a survey of child mental health problems in a predominantly African-Brazilian rural community. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2005;11-7.
- Anselmi L, Fleitlich-Bilyk B, Menezes AMB, Araujo CL, Rohde LA. Prevalence of psychiatric disorders in a Brazilian birth cohort of 11 year-olds. Soc Psychiat Epidemiol. 2010;45:135-42.
- Shepherd M, Cooper B, Brown AC, Kalton GW. Psychiatric illness in general practice. London: Oxford University Press; 1966.

- Kalton G. The contribution of research in general practice to the study of morbidity. J R Coll Gen Pract. 1968;81-95.
- Goldberg D, Huxley P. Common mental disorders. A bio-social model. London: Routledge; 1992.
- Ostūn TB, Sartorius N. Mental illness in general health care: an international study. Chichester: John Wiley & Sons; 1995.
- Ustun TB, Goldberg D, Cooper J, Simon GE, Sartorius N. New classification for mental disorders with management guidelines for use in primary care: ICD-10 PHC, chapter five. Br J Gen Pract. 1995;211-5.
- 53. Fortes S. Transtornos mentais na atenção primária: suas de apresentação, perfil nosológico e fatores associados em unidades do Programa de Saúde da Família do Município de Petrópolis, Rio de Janeiro, Brasil. Tese (Doutoramento). Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2004.
- Mari JJ. Psychiatric morbidity in three primary medical care clinics in the city of São Paulo. Issues on the mental health of the urban poor. Social Psychiatry. 1987;129-38.
- Organização Mundial da Saúde. Diretrizes diagnósticas e de tratamento para transtornos mentais em cuidados primários. Porto Alegre: Artes Médicas; 1998.

Helio Elkis Rosana Ramos de Freitas

SUMÁRIO

Introdução, 621

Etiopatogenia, 622

Fatores de risco precoces, 622

Fatores de risco tardios, 623

Epidemiologia, 623

Fisiopatologia, 623

História natural, 624

Alterações cerebrais estruturais e funcionais, 624

Neuroimagem estrutural, 624

Neuroimagem funcional, 624

Correlatos neuropsicológicos, 625

Aspectos clínicos e do diagnóstico, 625

Critérios diagnósticos, 625

Diagnóstico diferencial, 626

Tratamento, 626

Farmacológico, 626

Princípios do tratamento medicamentoso, 628

Avaliação da resposta terapêutica, 630

Efeitos adversos dos antipsicóticos e interações com outros

fármacos, 630

Intervenções psicossociais, 630

Outras alternativas terapéuticas, 631

Tratamento da esquizofrenia em condições especiais, 631

Depressão, 631

Risco de suicídio, 631

Abuso e dependência de substâncias psicoativas, 632

Dependência de nicotina, 632

Gravidez e lactação, 632

Referências bibliográficas, 632

Introdução

Relatos de quadros que hoje são denominados psicóticos foram descritos em diversos textos médicos, porém somente a partir do final século XIX, autores como Haslam (1810), Hecker (1871) e Kalhbaum (1874) observaram que se manifestavam em jovens e levavam à deterioração cognitiva. Para diferenciá-los de quadros demenciais associados ao envelhecimento, o psiquiatra belga Benoit Morel, em 1860, criou o termo démence precoce, que foi latinizado posteriormente por Kraepelin como dementia praecox¹.

Kraepelin é assim considerado o primeiro autor a descrever um quadro psiquiátrico caracterizado por sintomas psicóticos (delírios, alucinações, distúrbios do pensamento) e que levava, na maioria das vezes, à deterioração intelectual. Embora Kraepelin tenha descrito a maioria dos sintomas conhecidos hoje, ele não considerava qualquer deles como patognomônico, privilegiando o diagnóstico longitudinal, isto é, a partir de evolução do quadro clínico. Além disso, considerava a etiologia do quadro de etiologia exógena, diferentemente da psicose maníaco-depressiva (hoje conhecida como transtorno bipolar) considerada puramente endógena^{1,2}.

Foi o psiquiatra suíço Eugen Bleuler que, em 1911, rebatizou a demência precoce com o nome de esquizofrenia e, ao contrário de Kraepelin, estabeleceu uma hierarquização entre sintomas que considerava fundamentais (e.g. desorganização do pensamento, embotamento afetivo) em relação a outros que considerava acessórios (delírios e alucinações) para o diagnóstico¹.

Na ausência de uma definição da etiologia da doença, a busca por sintomas patognomônicos continuou com Kurt Schneider que, em 1959, classificou uma série deles como essenciais ou de primeira ordem para o diagnóstico. Hoje, na prática, tanto a concepção kraepeliana (longitudinal) como a bleuleriana/schneideriana (sintomatológica ou transversal) podem ser reconhecidas nos critérios diagnósticos modernos, conforme apresentado a seguir.

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico crônico e, em muitos casos, incapacitante, que se inicia geralmente no jovem, e mesmo em crianças, e caracteriza-se
pela multidimensionalidade sintomatológica. O quadro
é sempre lembrado pelo fato dos pacientes apresentarem
sintomas psicóticos (delírios e alucinações), porém há
uma série de outros sintomas que caracterizam a esquizofrenia, tais como os de desorganização do pensamento e da conduta, os negativos (embotamento afetivo, comprometimento da volição), de alterações de humor
(depressão e até mania) e principalmente, os cognitivos,
caracterizados pela perda da capacidade de abstração e

Dimensões	Sintomas
Sintomas psicóticos	Delírios-alucinações
Desorganização do pensamento e da conduta	Desorganização conceitual do pensamento, perda das associações, incoerência, descarrilhamento. Comportamento bizarro. Catatonia
Sintomas negativos	Afeto inapropriado ou embotado, déficit volitivo
Alterações do humor e da ansiedade	Depressão, sentimentos de culpa, ansiedade psíquica e autonômica. Mania
Cognitiva	Perda da capacidade de abstração e insight e comprometimento das funções executivas

comprometimento das funções executivas. O Quadro 1 apresenta estas dimensões baseadas, na 5ª Edição da Classificação Americana dos Transtornos Psiquiátricos, a DSM-5³ apresentada no Quadro 2.

Etiopatogenia

Várias linhas de evidência mostram que a esquizofrenia é um transtorno do neurodesenvolvimento cerebral, uma vez que, quando comparados com controles, pacientes afetados apresentam maior frequência de complicações obstétricas, baixo peso ao nascimento, infecções uterinas, demora no desenvolvimento motor, alterações sociais na infância, comprometimento cognitivo, dilatação do sistema ventricular, redução do córtex cerebral, alterações da substância branca⁴, assim como alterações na girificação cerebral.

No entanto, várias evidências mostram que a esquizofrenia também é um processo neurodegenerativo progressivo, e estudos longitudinais de acompanhamento de pacientes por meio de neuroimagem estrutural mostram que, quando comparados com controles, pacientes com esquizofrenia apresentam evidências de reduções progressivas dos volumes cerebrais observados longitudinalmente⁵⁻⁷. Metanálises que compararam pacientes e controles confirmam estes dados⁸.

Os fatores genéticos exercem clara influência sobre o quadro. O risco de desenvolver esquizofrenia ao longo da vida é de 1% para a população geral, 10% para quem tem um irmão com esquizofrenia, 18% para quem tem um gêmeo dizigótico e quase 50% para quem tem um gêmeo monozigótico ou os dois pais afetados pela esquizofrenia. No entanto, 85% das pessoas com esquizofrenia não têm um parente de primeiro grau com a doença².

Há uma série de genes que podem ser responsáveis pela etiologia da esquizofrenia: neurorregulina 1 (cromossomo 8p), disbindina (6p), catecol-ortometiltransferase (COMT) (22q), receptor 5HT2a (13q), proteína G72 (13q) e DISC (disrupted in schizophrenia).

Além da genética, outros fatores de risco podem ter influência no desenvolvimento da esquizofrenia, subdi-

Quadro 2. Critério diagnóstico de esquizofrenia de acordo com a DSM-53

Critérios de inclusão

A. No mínimo dois dos seguintes sintomas, cada qual presentes por uma porção significativa de tempo durante o período de 1 mês (ou menos se tratado com sucesso). Ao menos um destes deve ser (1), (2) ou (3):

- 1. Delírios
- 2. Alucinações
- 3. Discurso desorganizado ou incoerente (descarrilhamentos ou incoerência)
- 4. Comportamento desorganizado ou catatônico
- Sintomas negativos (diminuição da expressão emocional ou avolição)
- B. Disfunção social/ocupacional: uma porção significativa do tempo desde o início do transtorno, uma ou mais áreas, tais como trabalho, relações interpessoais ou cuidados pessoais, relações interpessoais estão acentuadamente abaixo do nível alcançado antes do início do transtorno (quando o início se dá na infância ou na adolescência, incapacidade de atingir o nível esperado de realização interpessoal, acadêmica ou profissional)
- C. Sinais contínuos pelo período de 6 meses. Este período deve incluir 1 mês de (ou menos se tratado com sucesso) sintomas do critério A, podendo incluir sintomas prodrômicos ou residuais. Sintomas prodrômicos ou residuais podem incluir sintomas negativos ou dois ou mais sintomas presentes no critério "A" de forma atenuada (e.g. crenças estranhas, experiências perceptuais incomuns)
- D. Transtorno esquizoafetivo ou transtorno de humor depressivo ou bipolar psicótico devem ser excluídos devido a: (1): nenhum episódio depressivo maior, maníaco ou misto ocorreu durante a fase ativa ("A");
 (2) se os episódios de humor ocorreram durante a fase ativa (sintomas "A"), a duração foi breve com relação à duração dos períodos ativo e residual.
- E. O transtorno não pode ser atribuído aos efeitos fisiológicos de substâncias (abuso de drogas, medicações) ou qualquer outra condição médica. Se existir história de transtorno do espectro do autismo ou de transtorno de comunicação de início na infância, o diagnóstico adicional de esquizofrenia pode ser feito somente se houverem alucinações ou delírios proeminentes e se os outros sintomas requeridos para o diagnóstico de esquizofrenia estiverem presentes há pelo menos um mês (ou menos se tratados com sucesso)

vididos entre os que ocorrem em torno da época do nascimento (precoces) e os que ocorrem depois (tardios)⁴. São exemplos:

Fatores de risco precoces

Complicações obstétricas

Há predominância de complicações obstétricas em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia quando comparados com controles.

Infecções pré-natais

Houve aumento de diagnóstico de esquizofrenia após epidemia de gripe asiática em 1957.

Fatores de risco tardios

Abuso de substâncias (principalmente cannabis)

Um estudo feito no exército sueco mostrou que indivíduos que usaram maconha mais de 50 vezes tiveram 6 vezes mais chances de desenvolver esquizofrenia quando comparados com os que nunca usaram.

Migração

Observou-se que a população afro-caribenha, em Londres, apresenta risco de desenvolvimento de esquizofrenia muitas vezes maior que a população local.

Epidemiologia

A incidência da esquizofrenia varia entre os países, apresentando em média cerca de 15,2:100.000 ao ano, com proporção maior de homens em relação às mulheres (1,4:1), havendo maior incidência no grupo de migrantes, além de predominância em áreas urbanas, quando comparadas às rurais. Já a prevalência varia de acordo com a medida adotada (expressa por 1.000 pessoas): a média da prevalência pontual é de 4,6; a prevalência por período é de 3,3; e a prevalência por toda a vida é de 4. No caso da prevalência, não há diferença entre gêneros e urbanidade, porém, as taxas são maiores em migrantes nos países desenvolvidos, nas maiores latitudes. A mediana por risco durante a vida é de 7,2, e a mortalidade por qualquer causa é de 2,66. Entre as causas de mortalidade, destaca-se o risco de suicídio, que na esquizofrenia é de 5%, enquanto na população geral é de aproximadamente 1%9.

Fisiopatologia

A introdução da clorpromazina, no início da década de 1950, marca o começo do tratamento farmacológico eficaz da esquizofrenia. A eficácia estava associada a uma síndrome parkinsoniana (síndrome de impregnação/síndrome extrapiramidal [SEP]) que passou a ser considerada necessária para o efeito terapêutico dos antipsicóticos.

Posteriormente descobriu-se que a doença de Parkinson (uma das causas de síndrome parkinsoniana) estava associada à diminuição da dopamina no *striatum*. Aventou-se assim a hipótese de que a síndrome parkinsoniana provocada por antipsicóticos seria igualmente resultado desta diminuição.

Inversamente observou-se que agonistas dopaminérgicas como a anfetamina produziriam quadros psicóticos semelhantes ao da esquizofrenia. Tais achados deram origem a hipótese dopaminérgica da esquizofrenia, formulada por Carlsson em 1967, que se baseava em três achados principais^{10,11}:

 O uso crônico de anfetaminas (drogas de ação dopaminérgica) pode provocar um quadro psicótico muito semelhante ao da esquizofrenia paranoide. Logo, os sintomas psicóticos estariam associados ao excesso de dopamina.

- Os antipsicóticos, cujo mecanismo básico de ação é o bloqueio dopaminérgico, principalmente dos receptores de tipo D2, diminuem os sintomas psicóticos tanto na esquizofrenia como nas psicoses anfetamínicas.
- Em alguns estudos histoquímicos post mortem foi encontrado aumento no número de receptores dopaminérgicos em pacientes com esquizofrenia.

O sistema dopaminérgico consiste principalmente de quatro vias: nigro-estriatal, mesolímbica, mesocortical e túbero-infundibular e possui cinco tipos de receptores pós-sinápticos: D1, D2, D3, D4 e D5. Os três primeiros são abundantes no núcleo accumbens e estriado e os dois últimos mais abundantes no mesencéfalo, na amígdala, no hipocampo e no córtex. Há também os chamados autorreceptores pré-sinápticos de D2, que podem exercer função regulatória de dopamina por meio de mecanismos de inibição da liberação desse neurotransmissor tendo grande importância no mecanismo de ação de certos antipsicóticos¹².

A teoria dos receptores dopaminérgicos nas psicoses baseia-se em algumas linhas de evidências¹³.

A potência clínica dos antipsicóticos está diretamente relacionada à capacidade de ocupação de receptores D2 (presentes predominantemente no *striatum*), havendo correlação entre as doses terapêuticas empregadas e as constantes de inibição dos antipsicóticos.

Em estudos com tomografia por emissão de pósitrons, observou-se que 60 a 80% dos receptores D2 estão ocupados com as doses terapêuticas dos antipsicóticos.

Menos que 60% de ocupação de receptores D2 resulta em ineficácia terapêutica e um número maior que 80% leva à uma SEP (a chamada janela terapêutica).

Houve aumento de receptores D2 em pacientes com esquizofrenia nos estudos em que foram empregados ligantes específicos, como a metilespiperona.

Não há evidências de aumento de receptores D1 em pacientes com esquizofrenia, estes receptores estão diminuídos no córtex pré-frontal.

Concentrações de dopamina estão aumentadas no cérebro de pacientes com esquizofrenia.

Além do sistema dopaminérgico, há evidências de que a esquizofrenia esteja associada à disfunção dos receptores NMDA glutamatérgicos. A administração de agonistas NMDA, como fenciclidina ("pó de anjo") e a ketamina, pode produzir sintomas psicóticos, negativos e cognitivos e agentes moduladores do site glicinérgico dos receptores NMDA podem melhorar sintomas cognitivos¹³.

Recentemente, Howes, Kapur e Murray propuseram um modelo fisiopatológico que integra as hipóteses dopaminérgica, de neurodesenvolvimento e modelos cognitivos. Nele, as alterações no desenvolvimento secundário a variantes gênicas, insultos cerebrais precoces e adversidades na infância, sensibilizam o sistema de dopamina, e resultaria em excesso de síntese e liberação présináptica de dopamina. A adversidade social enviesa o esquema cognitivo que o indivíduo usa para interpretar experiências e as faz por interpretações paranoicas. O es-

tresse subsequente resulta em liberação desregulada de dopamina, provocando uma "saliência aberrante" de certos esquemas cognitivos preexistentes, gerando, por exemplo, sintomas psicóticos. A paranoia e as alucinações causam mais estresse e desregulam ainda mais o sistema dopaminérgico levando ao fortalecimento das crenças psicóticas^{4,14}.

História natural

A esquizofrenia é uma doença crônica com períodos de exacerbação e remissão. Inicia-se em geral com sintomas inespecíficos. Em termos do curso ou história natural, o transtorno pode ser dividido nas fases pré-mórbida (que antecede o início da doença), prodrômica (anterior ao primeiro surto psicótico), progressiva (após o primeiro episódio psicótico) e crônica (fase de estabilidade, porém sujeita à recaída)¹⁵.

Na fase pré-mórbida são observadas alterações como atrasos no desenvolvimento motor ou retardo na aquisição da fala. Na prodrômica, surgem sintomas como alterações de personalidade, pensamento e do humor, nesta fase pode ocorrer o primeiro episódio de psicose, iniciando-se a fase progressiva do transtorno e evolui para a fase de estabilidade ou crônica, ainda sujeita a recaídas e piora da sintomatologia. É importante salientar que os sintomas negativos podem ser detectados desde o início do quadro, já os sintomas positivos ou psicóticos ocorrem durante os episódios de exacerbação (surtos)¹⁵⁻¹⁷.

Quando o transtorno se manifesta de forma completa, os sintomas se manifestam em 5 dimensões psicopatológicas (sintomas principais entre parênteses): positiva (delírios-alucinações); desorganização do pensamento (desorganização conceitual do pensamento, perda das associações, incoerência, descarrilhamento) ou da conduta (comportamento bizarro, catatonia); negativa (afeto inapropriado ou embotado e déficit volitivo); depressivo-ansiosa (depressão, sentimento de culpa, ansiedade psíquica e autonômica) e cognitiva (perda da capacidade de abstração e insight).

Alterações cerebrais estruturais e funcionais

Pacientes com esquizofrenia apresentam uma série de alterações cerebrais estruturais e funcionais que podem ser resumidas da seguinte forma¹⁸⁻²⁰.

Neuroimagem estrutural

Alargamento do sistema ventricular, principalmente dos ventrículos laterais e terceiro ventrículo, quando comparados com controles saudáveis. Este alargamento ventricular já pode ser observado em crianças e adolescentes, porém tal alteração não é especifica da esquizofrenia, é também observada em pacientes com transtornos do humor.

Reduções volumétricas em regiões como córtex frontal, amígdala, cíngulo, hipocampo e giro para-hipocampal, regiões mesiais do lobo temporal e giro temporal.

Alterações cerebrais, especialmente dilatação ventricular, progridem em um subgrupo de pacientes.

Neuroimagem funcional

Vários estudos, inclusive corroborados por uma metanálise, demonstraram menor fluxo sanguíneo em regiões cerebrais frontais (hipofrontalidade). Evidenciou--se correlação entre alterações do fluxo sanguíneo cerebral e as três principais síndromes da esquizofrenia, a saber:

Diminuição do fluxo no córtex pré-frontal esquerdo e medial associada a sintomas negativos, síndrome negativa.

	Pré-morbida	Prodrômica	Progressiva	Crônica
Características	Vulnerabilidade Genética Exposição a fatores ambientais	Deficiências cognitivas, comportamentais e sociais	Anormalidades nas áreas do pensamento, afetos e comportamento Curso da doença com remissões e recaídas	Perda de funções executivas Complicações clínicas
Diagnóstico	Sequenciamento genético História familiar	Escalas para rastreamento do pródromo Avaliação cognitiva Neuroimagem	Anamnese Exame psíquico Perda do <i>insight</i>	Anamnese e exame psíquico Avaliação da disfunção sócio-ocupacional
Disfunção	Nenhuma/pequeno comprometimento cognitivo	Mudanças de comportamento social e escolar	Perda de funções sócio- -ocupacionais Impacto sobre a família	Alterações funcionais crônicas Desemprego Residir nas ruas
Intervenção	Desconhecida	Treino cognitivo? Ácidos graxos poliinsaturados? Apoio familiar? Antipsicóticos?	Antipsicóticos Intervenções psicossociais	Antipsicóticos Intervenções psicossociais Programas de reabilitação

Aumento do fluxo na região medial pré-frontal direita e diminuição na área de Broca associados a sintomas desorganização.

Aumento do fluxo em áreas límbicas apresentou correlação com a gravidade dos sintomas psicóticos.

Correlatos neuropsicológicos

Quando comparados com controles, pacientes com diagnóstico de esquizofrenia apresentam redução do QI pré-mórbido, das funções executivas, da memória, da atenção, da noção visual-espacial e da coordenação motora. Especificamente pacientes com esquizofrenia têm baixo desempenho em tarefas cognitivas, como memória de trabalho e funções executivas associadas à redução da atividade do córtex pré-frontal. Para tal, vários testes são utilizados e as funções cognitivas que sofrem maior impacto são: memória episódica, velocidade de processamento, fluência verbal, atenção, funções executivas e memória de trabalho; os déficits cognitivos já se encontram presentes na fase pré-mórbida; estes déficits persistem pelo curso da esquizofrenia, com poucas melhoras expressivas no decorrer do tratamento medicamentoso; não se notam diferenças substanciais na melhora dos déficits entre a primeira e a segunda geração de antipsicóticos, existindo certa heterogeneidade entre os pacientes; um padrão de comprometimento cognitivo em menor grau é encontrado em familiares não psicóticos, o que provavelmente se relaciona com a predisposição genética do paciente; o comprometimento cognitivo é um forte fator preditor de pobres resultados sociais e profissionais, com grandes prejuízos na cognição social; embora déficits cognitivos em pacientes com esquizofrenia possam ser mais graves e persistentes em relação a pacientes não psicóticos, como nos transtornos afetivos, estes déficits não são qualitativamente diferentes15,20.

Aspectos clínicos e do diagnóstico

A psicose pode ser descrita clinicamente como uma quebra de contato ou distorção da realidade sem rebaixamento do nível de consciência (diferenciando-se do delirium). Os principais sinais se tornam observáveis apenas no momento em que delírios, alucinações ou desorganização manifestam-se alterando o comportamento do paciente, o que pode acontecer apenas quando uma franca psicose já está instalada. A esquizofrenia tem início geralmente com sintomas inespecíficos ou com sintomas negativos durante o chamado pródromo da psicose (como já descrito).

Critérios diagnósticos

O diagnóstico da esquizofrenia é feito, no Brasil, de acordo com os critérios da 10ª revisão da Classificação Internacional das Doenças (CID10)²¹. Para preencher os critérios destes sistemas são investigados sinais e sintomas por meio de anamnese e exame psíquico. Os critérios diagnósticos tradicionalmente utilizados pela CID-10 estão em vias de modificações devido à elaboração da décima primeira edição da CID que será publicada em breve. A formulação diagnóstica mais recente é a trazida pelo DSM-5, organizado pela Associação Americana³.

Pode-se considerar este último mais restritivo que CID-10, uma vez que há a necessidade de disfunção social/ocupacional, sinais contínuos pelo período de 6 meses (este período deve incluir 1 mês de ou menos se tratado com sucesso). Além disso, é necessária a exclusão de transtornos de humor e esquizoafetivo, condição médica ou uso de substâncias psicoativas. Por fim, se existir história de transtorno do espectro do autismo ou transtorno de comunicação de início na infância, o diagnóstico adicional de esquizofrenia pode ser feito somente se houver alucinações ou delírios proeminentes e se outros sintomas requeridos para o diagnóstico de esquizofrenia estiverem presentes há pelo menos um mês (ou menos se tratados com sucesso)³.

Nos Quadros 4 e 5 estão descritos os critérios diagnósticos de esquizofrenia pela CID-10 e DSM-5, respectivamente.

Quadro 4. Sintomas diagnósticos de esquizofrenia de acordo com a CID-10²¹

Pelo menos um dos sintomas, sinais ou síndromes listados em (1), ou pelo menos dois dos sintomas listados em (2) devem estar presentes pela maior parte do tempo durante um episódio de doença psicótica que dure pelo menos um mês (ou por algum tempo durante a maioria dos dias):

- 1. Pelo menos um dos sintomas a seguir deve estar presente:
 - a) Eco do pensamento, inserção ou roubo do pensamento ou irradiação do pensamento
 - b) Delírios de controle, influência ou passividade, claramente referindo-se ao corpo ou aos movimentos dos membros ou a pensamentos, ações ou sensações específicos; percepção delirante
 - c) Vozes alucinatórias comentando o comportamento do paciente ou discutindo entre elas sobre o paciente ou outros tipos de vozes alucinatórias vindas de alguma parte do corpo
 - d) Delírios persistentes de outros tipos que sejam culturalmente inapropriados e completamente impossíveis (p. ex., capacidade de controlar o tempo ou estar em comunicação com alienígenas)
- 2. Ou pelo menos dois dos sintomas a seguir devem estar presentes:
 - a) Alucinações persistentes, de qualquer modalidade, quando ocorrendo todos os dias, por pelo menos um mês, acompanhadas por delírios (os quais podem ser superficiais ou parciais), sem conteúdo afetivo claro, ou por ideias superestimadas persistentes
 - b) Neologismos, interceptações ou interpolações no curso do pensamento, resultando em discurso incoerente ou irrelevante
- c) Comportamento catatônico, tal como excitação, postura inadequada, flexibilidade cérea, negativismo, mutismo e estupor
- d) Sintomas "negativos", tais como: apatia marcante, pobreza de discurso, embotamento ou incongruência de respostas emocionais (deve ficar claro que os sintomas não são decorrentes de depressão ou medicação neuroléptica)

Doenças com grande probabilidade de associação com psicose	Doenças com certa probabilidade de associação com psicose
Huntington	Niemann-Pick
Leucodistrofia metacromática	Gaucher
Porfiria aguda intermitente e subtipos	Fabry
Calcificação familial dos gânglios da base	Narcolepsia
	Kuf
	Homocistinúria
	Wilson
	Hemocromatose
	Deficiência de glicose 6PD
	Albinismo
	Síndrome de Kartagener
	Síndrome de Lawrence-Moon- Biedl
	Ataxia familial

Diagnóstico diferencial

Várias doenças clínicas e neurológicas podem apresentar sintomas psicóticos e serem confundida com a esquizofrenia. Além disso, vários medicamentos podem produzir sintomas psiquiátricos (geralmente depressivos) e, eventualmente, sintomas psicóticos, como é o caso de antivirais, antibióticos, antiparkinsonianos (especialmente L-dopa), ansiolíticos, antidepressivos anticonvulsivantes, corticosteroides, digitálicos e psicoestimulantes (principalmente anfetaminas), entre outros. Sendo assim, o diagnóstico diferencial é essencial. Segue a propedêutica básica recomendada para exclusão de causas orgânicas, principalmente no primeiro episódio psicótico^{15,16,20,22}.

Exames comumente solicitados:

- Exame físico e neurológico.
- Hemograma completo, funções tireoidianas e hepáticas.
 - Pesquisa de substâncias psicoativas na urina.
 - Tomografia ou ressonância magnética do encéfalo.
 - Eletrólitos.
 - Sorologia para sífilis e HIV.

Os exames eventualmente solicitados:

- Cariótipo.
- Pesquisa para erros inatos do metabolismo.
- Liquor.
- Provas reumatológicas.
- Eletroencefalograma.

Nos Quadros 6 e 7 e na Tabela 1, são apresentadas condições genéticas, clínicas, neurológicas e psiquiátricas associadas ao aparecimento de quadros psicótico.

Quadro 6. Doenças gerais e neurológicas associadas ao desenvolvimento de sintomas psicóticos28,22 **Epilepsias** Lobo temporal Parcial simples Parcial complexa Infecções do SNC · HIV Encefalites Neurossífilis Neurocisticercose Meningites por várias causas Creutzfeldt-Jacob Herpes Febre reumática e coreia de Sydenham Trauma cranioencefálico Acidente vascular encefálico Tumores cerebrais Doenças desmielinizantes Esclerose múltipla Doença de Schilder Leucodistrofia metacromática Lúpus eritematoso Adrenoleucodistrofia Hiperplasia adrenal congênita Ataxia de Friedreich Fenilcetonúria

Transtorno psiquiátrico	Subtipo
Transtornos psicóticos	Bipolar tipo I, transtorno psicótico breve, depressão maior com sintomas psicóticos, transtorno esquizoafetivo, transtorno esquizofreniforme
Transtornos de personalidade	Esquizotípico, esquizoide, borderline, paranoide
Transtornos por uso de substâncias psicoativas	Anfetamina, cocaína, crack, anticolinérgicos, LSD, mescalina, maconha, fenciclidina
Outros	Transtornos de ajustamento, autismo de alto funcionamento (Asperger), transtorno delirante, transtorno de estresse pós-traumático, retardo mental

Tratamento

Farmacológico

Síndrome de Turner

Histórico

Antes do advento das medicações antipsicóticas (neurolépticos) na década de 1960, vários tratamentos para esquizofrenia foram empregados: coma insulínico, psicocirurgia (leuco e lobotomias), choque cardiazólico e

	Aripiprazol	Asenapina	Clozapina	Olanzapina	Paliperidona	Quetiapina	Risperidona	Ziprasidona	Efeito terapêutico	Efeitos adversos
Antagonista D2		+++	÷	##	***	÷	***	+++	Reduz sintomas positivos	EPS, hiperprolactinemia aumenta sintomas negativos e déficits cognitivos Sedação
D2 PA	+++								Reduz sintomas positivos	Risco relativamente de EPS
D3	***	+++	+	**	***	+	+++	***	Reduz sintomas positivos e negativos Pró-cognitvos Antidepressivos	Desconhecido
5HT1A	***	#	•		+	**	+	**	Reduz EPS Reduz hiperprolactinemia Antidepressivo Ansiolítico	Desconhecido
5HT2A	++	****	++	***	****	++*	(1) (1)	****	Reduz EPS Reduz hiperprolactinemia	Desconhecido
5HT2C	++	400	++	++	++	+*	++	++	Antidepressivo	Cardiometabólico
5HT7	***	****	++	+	***	++*	***	***	Reduz disfunção de ciclo circadiano	Desconhecido
Alfa-1	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	++	Reduz sintomas negativos Pró-cognitvos Antidepressivos	Tontura Sedação Hipotensão
M1		+	***	++		++*			Reduz EPS	Constipação Sedação Boca seca Visão turva
M3			++	**		***			Reduz EPS	Cardiometabólico Constipação Sedação Boca seca Visão turva
H1	++	***	+++	+++	**	444	++	++	Hipnótico	Cardiometabólico Sedação

eletroconvulsoterapia (ECT). Destes, somente a ECT permaneceu até os dias de hoje como uma alternativa aos neurolépticos ou uma forma de potencialização destes¹¹.

As medicações antipsicóticas configuram o pilar do tratamento da esquizofrenia, porém este deve incluir, além da abordagem medicamentosa, intervenções psicossociais, medidas para melhorar a adesão ao tratamento e para evitar hospitalizações frequentes.

Os primeiros antipsicóticos, denominados de primeira geração, são essencialmente antagonistas dopaminérgicos e têm sido empregados como medicação padrão para o tratamento da esquizofrenia. Entre eles, destacase o haloperidol que apresenta comprovada eficácia no combate aos sintomas psicóticos, dada a alta capacidade de bloqueio de D2. Porém, devido a intensidade de efeitos adversos buscou-se tratamentos com melhor perfil de tolerabilidade¹¹.

Em 1958, foi descoberta uma substância denominada clozapina, de grande poder antipsicótico. Ela é considerada o protótipo do antipsicótico atípico, uma vez que o uso não está associado ao desenvolvimento de uma SEP nem ao aumento de secreção de prolactina, característicos dos antipsicóticos convencionais ou típicos.

Meltzer et al. mostraram que os antipsicóticos atípicos apresentavam como principal característica farmacológica a predominância de bloqueio serotoninérgico sobre o dopaminérgico, expressa na razão denominada 5HT2/D2. Antipsicóticos convencionais (dada a predominância de bloqueio sobre os receptores D2) mostraram valores dessa fração menores que a unidade (p. ex., haloperidol = 0,86), ao passo que os atípicos apresentaram valores maiores que 1 (p. ex., clozapina = 1,19)²³.

No entanto, durante o período dos testes clínicos iniciais com a clozapina, ocorreram casos de pacientes que desenvolveram leucopenia e agranulocitose na Finlândia, levando à retirada na maioria dos países, somente voltando a ser empregada em 1988. O uso foi autorizado somente para os casos refratários e com controle hematológico rígido²⁴.

A partir da clozapina surgiu uma nova série de antipsicóticos de segunda geração, cuja característica principal era o predomínio da atividade serotoninérgica sobre a dopaminérgica. Além de não induzirem ao aparecimento da SEP, eles também não elevam a prolactina sérica, melhoram sintomas negativos e cognitivos.

Na Tabela 2, é apresentada uma comparação entre os antipsicóticos de segunda e os de primeira geração, cujo protótipo é o haloperidol, levando-se em conta o bloqueio (ligação) dos principais receptores²⁵.

Princípios do tratamento medicamentoso

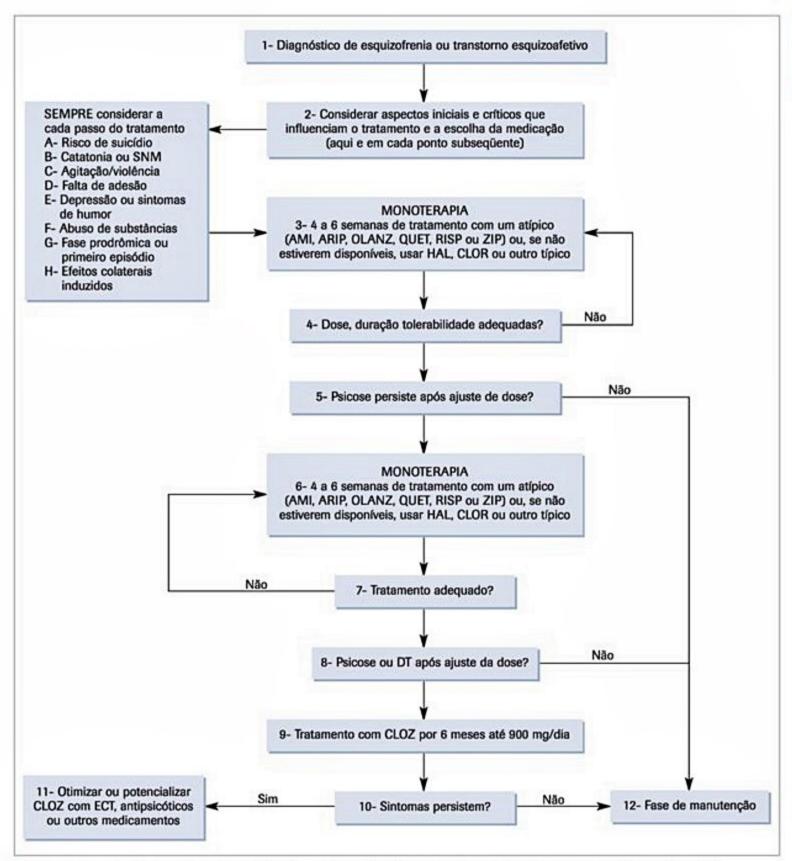
Os passos para o tratamento farmacológico, sobretudo nos casos iniciais, podem ser observados no algoritmo para o tratamento da esquizofrenia do International Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP) disponível na internet (www.ipap.org), que podem ser observados na Figura 1. Este algoritmo tem como princípio de

Antipsicótico	Doses recomendadas (mg/dia)	Principais efeitos colaterais
Primeira geração ou	convencionals ou típ	icos
Clorpromazina	100-1.000	Sedação, hipotensão, efeitos anticolinégicos
Levomepromazina	100-1.000	Sedação, hipotensão, efeitos anticolinégicos
Tioridazina	100-800	Aumento do intervalo QTc
Trifluoperazina	2-30	Sedação, SEP
Pimozida	10-30	Aumento do intervalo QTc
Penfluridol	20-60 (semanalmente)	SEP
Haloperidol Haloperidol decanoato (injetável de ação prolongada)	5-20 Ampolas com equivalente a 50 mg de haloperidol	SEP
De segunda geração	ou atípicos	
Clozapina	100-800	Alterações da crase sanguínea, SM, anticolinérgicos
Risperidona Risperidona injetável de ação prolongada	2-8 25 a 37,5 mg aplicadas quinzenalmente	SEP, aumento da prolactina, SM
Olanzapina	10-30	SM
Quetiapina	300-800	Sedação, SM
Ziprasidona	120-160	Sedação
Aripiprazol	10-30	SEP
Asenapina	10-20	Sedação
Paliperidona Paliperidona injetável de ação prolongada	6-12 mg Ampolas com 50, 75, 100 e 150 mg, aplicadas mensalmente	Sonolência, taquicardia, hipotensão e elevação da prolactina

conduta a monoterapia antipsicótica, devendo a politerapia com antipsicóticos ser evitada, por não haver evidências de eficácia sobre a monoterapia²⁶.

Várias diretrizes internacionais e terapêuticas, inclusive a diretriz terapêutica brasileira²⁷⁻²⁹, propõem os seguintes princípios para o tratamento da esquizofrenia:

Iniciar um primeiro tratamento com um antipsicótico de segunda geração, pois estes são geralmente mais toleráveis ou, caso não esteja disponível, um antipsicótico de primeira geração, em doses adequadas, pelo período de quatro a seis semanas.



■ Figura 1. Algoritmo de tratamento da esquizofrenia – International Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP) (www.ipap.org)

Atípicos: AMI: amisulprida; ARIP: aripiprazol; CLOZ: clozapina; OLANZ: olanzapina; QUET: quetiapina; RISP: risperidona; ZIP: ziprasidona. Típicos: CLOR: clorpromazina; FLU: flufenazina; HAL: haloperidol; TIO: tiotixeno. Outros: AD: antidepressivos; BZD: benzodiazepínicos; ECT: eletroconvulsoterapia; IM: intramuscular; EH: estabilizador do humor; DT: discinesia tardia; SNM: síndrome neuroléptica maligna.

Se o paciente responder a este primeiro tratamento é considerado responsivo e deverá permanecer tomando o antipsicótico como manutenção, mediante otimização da dose.

Caso não responda ao primeiro tratamento, deverá tentar um segundo tratamento antipsicótico por mais quatro a seis semanas. Na ausência de resposta terapêutica adequada a estas duas tentativas, o paciente é considerado refratário e, neste caso, o terceiro antipsicótico a ser administrado deve ser necessariamente a clozapina, que pode alcançar a dose máxima de até 900 mg/dia, sempre em monoterapia.

De acordo com o IPAP, se não houver resposta adequada à clozapina, o paciente é considerado respondedor parcial, e estratégias de potencialização da clozapina podem ser tentadas. Os respondedores parciais à clozapina são também conhecidos como superrefratários³⁰.

A cada passo do tratamento devem ser considerados aspectos como o risco de suicídio, sintomas catatônicos, risco de agitação ou violência, não adesão ao tratamento, sintomas depressivos, abuso de substâncias e efeitos colaterais dos antipsicóticos. Para cada um deles, medidas específicas podem ser tomadas, tais como a introdução de medicamentos apropriados para o combate aos sintomas destas manifestações. Os principais antipsicóticos de primeira e de segunda geração estão listados na tabela 2.

Avaliação da resposta terapêutica

Além da avaliação clínica, pode-se utilizar de escalas psicopatológicas que avaliam a gravidade e a resposta ao tratamento como a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS)³¹ e a Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)³², compostas respectivamente de 18 e de 30 itens com 7 níveis de gravidade. Considera-se resposta ao tratamento a diminuição em 50 % da pontuação da PANSS.

De um modo geral, as diretrizes e os algoritmos propõe aguardar de 4 a 6 semanas para se avaliar a resposta de um tratamento antipsicótico, porém em metanálise recente observou-se que pacientes que não respondem nas duas primeiras semanas dificilmente responderão depois³³. Os sintomas que mais respondem ao tratamento antipsicótico são os positivos ou de desorganização, os sintomas negativos continuam sendo um grande desafio ao tratamento.

Efeitos adversos dos antipsicóticos e interações com outros fármacos

O perfil de efeitos colaterais difere entre antipsicóticos de primeira e segunda geração. Os antipsicóticos de primeira geração apresentam como efeitos colaterais sedação, hipotensão e, sobretudo, SEP, caracterizada pelo desenvolvimento de parkinsonismo (rigidez, tremores, sinal da roda denteada) ou mesmo acatisia e discinesia tardia. O tratamento da SEP implica redução das doses como primeira medida, ou administração de biperideno, caso a primeira não resolva. No caso do desenvolvimento de acatisia, benzodiazepínicos e betabloqueadores são eficazes. No caso de discinesia tardia, a redução da dose pode determinar melhora da sintomatologia e, nos casos graves, a clozapina está indicada. A tioridazina (FGA) provoca aumento significativo do intervalo QTc, muito superior em relação ao aumento associado à ziprasidona (SGA).

O principal efeito adverso dos antipsicóticos de segunda geração é a possibilidade de desenvolvimento de síndrome metabólica (SM), caracterizada pelo aumento de triglicérides, colesterol (aumento do colesterol total e diminuição do HDL) e glicemia, ganho de peso e consequente desenvolvimento de resistência à insulina e aumento do risco de diabete. Diante disso, recomendam-se dosagens periódicas de glicemia e mesmo de hemoglobina glicada (Hb A1c), triglicérides, colesterol total e frações, pesagem e mensuração da circunferência abdominal nos pacientes que fazem uso de antipsicóticos, especialmente os de segunda geração. Um resumo dos principais efeitos colaterais dos antipsicóticos encontra-se também na Tabela 2.

Por outro lado, os antipsicóticos interagem com uma série de outros fármacos, tanto do ponto de vista farmacocinético quanto farmacodinâmico. Um resumo destas principais interações encontra-se no Quadro 8.

Intervenções psicossociais

Entre as intervenções psicossociais podem ser destacadas as psicoterapias individuais, o treino de habilida-

Condição	Antipsicótico	Substância		
Aumento do risco de neutropenia e agranulocitose	Clozapina	Carbamazepina Cloranfenicol Sulfonamidas		
Aumento de sedação	Clorpromazina Clozapina Olanzapina Quetiapine	Álcool Anti-histaminicos Benzodiazepínicos Analgésicos opioides Trazodona Tricíclicos		
Aumento de efeitos anticolinérgicos (p. ex., obstipação, retenção urinária, visão turva, confusão mental)	Clorpromazina Clozapina Trifluoperazina	Medicações anticolinérgicas Tricíclicos		
Hipotensão arterial	Clorpromazina Levomepromazina Clozapina Risperidona	Álcool Anti-hipertensivos Tricíclicos Inibidores da enzima conversora da angiotensina		
Aumento risco de convulsões	Clozapina Fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina)	Retirada abrupta de benzodiazepínicos Tricíclicos		
Ganho de peso	Clozapina Olanzapina Clorpromazina	Lítio Mirtazapina Outros antipsicóticos Tricíclicos Valproato		
Aumento do intervalo QT	Haloperidol Tioridazina Pimozida	Eritromicina Sotalol Amiodarona Ciclosporina Tamoxifeno Antipsicóticos Azitromicina		

des sociais, as intervenções familiares (psicoeducação), o emprego protegido, o treino comunitário assertivo e a terapia ocupacional. Indispensáveis para o tratamento da esquizofrenia e têm sido cada vez mais alvo de estudos³⁴.

Entre as psicoterapias, a terapia cognitiva comportamental (TCC) mostrou ser superior ao placebo para o tratamento de sintomas positivos persistentes, bem como em promover melhora dos sintomas gerais da esquizofrenia, inclusive em pacientes refratários à clozapina (super-refratários)³⁵.

Um estudo recente realizado no Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP mostrou que, em pacientes com esquizofrenia resistente ao tratamento antipsicótico, o tratamento combinando clozapina e terapia ocupacional mostrou-se mais eficiente que o uso de clozapina isoladamente³⁶.

Outras alternativas terapêuticas

Os resultados dos estudos da ECT no tratamento da esquizofrenia são controversos e há poucos ensaios clínicos publicados sobre o assunto, porém, a ECT deve ser considerada uma opção de tratamento associada aos antipsicóticos, especialmente em casos que não apresentem boa resposta ao tratamento medicamentoso e/ou que precisem de redução rápida dos sintomas³7. Recentemente Petrides et al. mostraram que a ECT foi superior ao tratamento usual em pacientes com resposta parcial a clozapina³8. A estimulação magnética transcraniana (EMTr) tem sido empregada de forma ainda experimental, principalmente nos casos de alucinações refratárias ao tratamento medicamentoso³9,40.

Tratamento da esquizofrenia em condições especiais

Apesar de mais de 50 anos de pesquisas farmacológicas, existe uma lacuna sobre as recomendações no tratamento da esquizofrenia em circunstâncias específicas. Em seguida será abordado o tratamento de condições comórbidas frequentes, tais como depressão, risco de suicídio, abuso/dependência de substâncias psicoativas, dependência de nicotina ou situações especiais, tais como gestação e lactação.

Depressão

A depressão pode ocorrer em todas as fases da esquizofrenia e a proporção de pacientes portadores do transtorno que manifestam sintomas depressivos ao longo da vida varia de 7 a 75%⁴¹. Uma atenção especial deve ser dada para a fase inicial e tardia da doença, ou seja, sintomas depressivos após o início da esquizofrenia e a chamada depressão pós-esquizofrênica, que recebeu um código específico na CID-10 (F20.4)²¹.

A Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) foi desenvolvida para acessar sintomas depressivos em pacientes portadores de esquizofrenia e é mais recomendada do que escalas desenvolvidas primariamente para depressão (i. e.: escala de Hamilton)⁴².

É importante atentar que os sintomas depressivos podem ocorrer durante os episódios psicóticos, mas melhoraram em paralelo com a psicose em consequência do tratamento antipsicótico. Como consequência recomenda-se aguardar em vez de introduzir imediatamente antidepressivos concomitantemente ao tratamento antipsicótico⁴³.

Em relação ao efeito antidepressivo dos antipsicóticos, há evidências limitadas da superioridade geral dos antipsicóticos de segunda geração comparados aos de primeira geração na redução dos sintomas depressivos⁴³. Uma metanálise conduzida com 21.533 participantes concluiu que alguns destes antipsicóticos de segunda geração (amisulprida, aripiprazol, clozapina, olanzapina e quetiapina) apresentam superioridade na redução de sintomas depressivos quando comparados aos de primeira geração, com exceção da risperidona⁴⁴.

Comparado aos congêneres, a clozapina é o único antipsicótico a apresentar superioridade no tratamento da depressão em portadores de esquizofrenia⁴⁵.

Já os inibidores seletivos da recaptura de serotonina e antidepressivos tricíclicos são úteis no arsenal terapêutico, porém os últimos tendem a ser evitados em razão da interação farmacológica com antipsicóticos e potencialização de efeitos adversos. Em relação aos antidepressivos duais (venlafaxina, mirtazapina e bupropiona) ainda existem poucos estudos, porém apontam a eficácia destes e indicam ainda que a bupropiona é eficaz no tratamento da depressão e não aumenta o risco de exacerbação de sintomas psicóticos, porém há necessidade de estudos controlados nesta área^{46,47}.

Como já mencionado, a ECT só deve ser recomendada em certos casos de depressão grave e/ou comportamento suicida com evidência limitada. Não há dados suficientes para recomendação de EMTr no tratamento de sintomas depressivos em esquizofrenia.

Risco de suicídio

Aproximadamente 5% dos pacientes portadores de esquizofrenia cometem suicídio e esta taxa é 2 a 5 vezes maior que a da população em geral^{2,20}.

O tratamento com antipsicóticos é eficaz na redução do risco de suicídio. Um cuidado especial deve ser dado aos efeitos colaterais motores e acatisia que necessitam de monitoramento ativo, pois podem estar associados ao comportamento suicida. Um estudo em 1995 mostrou que o tratamento com clozapina reduziu o risco de suicídio em 85%⁴⁸, dados estes corroborados por uma metanálise⁴⁹.

A clozapina recebeu a aprovação do Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de pacientes portadores de esquizofrenia que sofrem com pensamentos suicidas frequentes, comportamento suicida e que tem alto risco de suicídio. É importante lembrar que a internação hospitalar, mesmo que involuntária, é indicada para pacientes em risco de suicídio ou outras condutas autodestrutivas²⁴.

Abuso e dependência de substâncias psicoativas

Com exceção do tabaco e do álcool que são substâncias legais, a cannabis é a droga ilícita mais utilizada entre portadores de esquizofrenia e o papel como importante fator de risco para o desenvolvimento da doença já é conhecido 60. Há dados suficientes demonstrando que programas de tratamento combinados, contendo elementos motivacionais, psicoeducação e terapia cognitivo-comportamental podem ser efetivos para reduzir o abuso de substâncias e diminuir a frequência e gravidade dos surtos psicóticos 51.

Em relação ao tratamento farmacológico, os antipsicóticos de segunda geração podem levar à melhora no
abuso de álcool e da cannabis, porém a eficácia em relação a abuso de estimulantes não é tão evidente. A clozapina se mostra efetiva para redução de compulsão de pacientes com diagnóstico dual de esquizofrenia e
transtornos relacionados ao uso de álcool, porém, devido ao longo período de titulação e ao risco de alterações
hematológicas, ela não deve ser considerada em pacientes com risco de não adesão ao tratamento. Além disso, o
uso combinado ao álcool aumenta o risco de toxicidade
cardíaca⁵³.

Apesar de as evidências limitadas estima-se que os antipsicóticos de segunda geração sejam superiores aos de primeira na redução da compulsão por uso de substâncias, e podem ser considerados, apesar das evidências limitadas⁵². Devido ao maior risco de não adesão em pacientes com patologia dual, as medicações de depósito devem ser consideradas⁵². Algumas evidências apontam o acamprosato e a naltrexona para tratamento do abuso/dependências de álcool, porém os dados ainda são esparsos⁵³.

Dependência de nicotina

A dependência de nicotina pode chegar a 90% dos pacientes portadores de esquizofrenia e a associação biológica entre os dois transtornos foram relatados em vários estudos⁵⁴. A bupropiona isoladamente, ou bupropiona mais terapia de reposição de nicotina, ou bupropiona mais terapia cognitivo-comportamental, são opções recomendadas para o tratamento da dependência à nicotina para portadores de esquizofrenia. Ainda há poucos dados referentes ao uso de vareniclina, porém sugerem que esta medicação é eficaz na dependência de nicotina em pacientes com esquizofrenia^{55,56}.

Gravidez e lactação

Primeiramente, é preciso ter em mente que as mulheres portadoras de esquizofrenia têm taxa maior de gravidez indesejada e problemas obstétricos. É importante ter em mente que estabilizadores de humor, certos antidepressivos e benzodiazepínicos têm risco maior de malformações fetais e efeitos comportamentais do que os antipsicóticos^{57,58}.

Todo tratamento farmacológico (e logo o tratamento antipsicótico) durante a gestação e a lactação são associados ao risco potencial elevado de complicações obstétricas, teratogênicas, neurocomportamentais e neonatais. Por outro lado, a psicose não tratada na mãe está associada ao aumento do risco de complicações gestacionais e dificuldades de cuidados com o neonato no pós-parto⁵⁸.

Se possível e tolerável clinicamente, a introdução do antipsicótico deve acontecer no segundo ou terceiro trimestre da gestação, evitando o alto risco de malformações do primeiro trimestre. Porém, se for indicado clinicamente, os antipsicóticos podem ser introduzidos no primeiro trimestre após avaliar o risco/benefício da conduta.

Deve-se iniciar com a mínima dose necessária, o esquema medicamentoso deve ser flexível e a politerapia deve ser evitada. Além disso, recomenda-se medicações de formulação oral, porém mulheres estáveis com medicação de depósito não devem trocar seu esquema medicamentoso^{57,58}.

Entre os antipsicóticos de primeira geração, o haloperidol é o mais estudado para uso clínico durante a gestação. Nenhum outro antipsicótico de primeira geração, além deste, deve ser considerado para início de tratamento durante a gestação e a lactação. Já entre os de segunda geração, a maior experiência está no uso da olanzapina e pode ser considerada como possibilidade de tratamento durante a gestação, porém o aumento do risco de diabete gestacional deve ser considerado. Alguns casos de defeitos do tubo neural foram relatados com a olanzapina⁵⁸.

A clozapina não deve ser usada na gestação devido risco de agranulocitose, indução de crises convulsivas e efeitos metabólicos, bem como grande porção de complicações perinatais (síndrome do *floppy baby* e encefalopatia hipoxemica neonatal)⁵².

Na ausência de dados de segurança, o tratamento antipsicótico durante a amamentação não é recomendável. Porém, em casos individuais alguns aspectos devem ser considerados: os riscos psicológicos para a mãe de não amamentar, os riscos de exposição do neonato aos antipsicóticos e o risco de não tratar a psicose na mãe no período de amamentação⁵². A taxa de risco/benefício deve ser cuidadosamente monitorada pela avaliação sistemática do neonato, por pediatra.

Alguns autores recomendam a clorpromazina e a olanzapina como primeira escolha, pois estes antipsicóticos têm o menor grau de excreção no leite materno. Por outro lado, devido à alta dosagem de eliminação, a clozapina e a sulpirida são contraindicadas durante a amamentação⁵⁹.

Referências bibliográficas

 Elkis H. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. Rev Bras Psiquiatr. 2000;22(Suppl 1):23-6.

- Louză M, Elkis H. Esquizofrenia. In: Louza M, Elkis H, editors. Psiquiatria Básica. Porto Alegre: Artes Medicas; 2007. pp.235-63
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM-5. Washington DC: American Psychiatric Press; 2013.
- Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. Lancet. 2014;383(9929):1677-87.
- van Haren NE, Cahn W, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Schizophrenia as a progressive brain disease. Eur Psychiatry. 2008;23(4):245-54.
- Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Bertens MG, van Haren NE, van der Tweel I, Staal WG, et al. Volume changes in gray matter in patients with schizophrenia. Am J Psychiatry. 2002;159(2):244-50.
- Hulshoff Pol HE, Kahn RS. What happens after the first episode? A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia. Schizophr Bull. 2008;34(2):354-66.
- Haijma SV, Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. Schizophr Bull. 2013;39(5):1129-38.
- McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. Epidemiol Rev. 2008;30:67-76.
- Baumeister AA. The chlorpromazine enigma. J Hist Neurosci. 2013;22(1):14-29.
- Elkis H, Louza M. Psicofarmacologia em psiquiatria: antipsicóticos. In: Miguel E, Gentil V, Gattaz W, editors. Clínica psiquiátrica. 2nd ed. Barueri: Manole; 2011. pp.1176-90.
- Abi-Dargham A. Schizophrenia: overview and dopamine dysfunction. J Clin Psychiatry. 2014;75(11):e31.
- Abi-Darghan A. Neurochemistry of schizophrenia: a focus on dopamine and glutamate. In: Charney D, Nestler E, editors. Neurobiology of Mental Illness. Oxford: Oxford University Press; 2009. pp.321-8.
- Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III the final common pathway. Schizophr Bull. 2009;35(3):549-62.
- Elkis H, Kayo M, Louza M, Curátolo E. A esquizofrenia ao longo da vida. In: Forlenza O, Miguel E, editors. Compêndio de Clínica Psiquiátrica. São Paulo: Manole; 2012. pp.276-95.
- Elkis H, Moriyama T, Louza Neto M, Kayo M. Transtornos do espectro da esquizofrenia e outros transtornos psicóticos. In: Forlenza O, Miguel E, editors. Clinica Psiquiátrica de Bolso. São Paulo: Manole; 2014. pp.205-27.
- 17. Insel TR. Rethinking schizophrenia. Nature. 2010;468(7321):187-93.
- Elkis H, Friedman L, Wise A, Meltzer HY. Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders. Comparisons with controls or patients with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 1995;52(9):735-46.
- Sallet PC, Elkis H, Alves TM, Oliveira JR, Sassi E, Campi de Castro C, et al. Reduced cortical folding in schizophrenia: an MRI morphometric study. Am J Psychiatry. 2003;160(9):1606-13.
- Elkis H, Kayo M, Oliveira G, Hiroce V, Barriviera J, Tassell Y. Esquizofrenia. In: Miguel E, Gattaz W, Gentil V, editors. Clinica Psiquiatrica. São Paulo: Manole; 2011. pp.603-22.
- Organização Mundial da Saúde. Classificação dos trantornos mentais e de comportamento da CID-10: Descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.
- Wyatt R. Diagnosing Schizophrenia. In: Liberman J, Murray R, editors. Comprebensive Care of Schizophrenia: A textbook of clinical management. Oxford: Martin Dunitz; 2012. pp.1-26.
- Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin2 pKi values. J Pharmacol Exp Ther. 1989;251(1):238-46.
- Meltzer H. The role of clozapine in treatment-resistant schizophrenia. In: Elkis H, Meltzer H, editors. Therapy- Resistant Schizophrenia. Basel: Karger; 2010. pp.114-28.
- Stahl SM, Morrissette DA, Citrome L, Saklad SR, Cummings MA, Meyer JM, et al. "Meta-guidelines" for the management of patients with schizophrenia. CNS Spectr. 2013;18(3):150-62.
- IPAP Schizophrenia Algorithm. Disponível em: www.ipap.org2005 [Acessado em 13 mar 2015]...
- Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthoj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World J Biol Psychiatry. 2012;13(5):318-78.
- Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthoj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. World J Biol Psychiatry. 2013;14(1):2-44.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 364, de 9 de abril de 2013-Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esquizofrenia. Brasilia: Ministério da Saúde; 2013.
- Henna Neto J, Elkis H. Clinical aspects of super-refractory schizophrenia: a 6-month cohort observational study. Rev Bras Psiquiatr. 2007;29(3):228-32.
- Romano F, Elkis H. Tradução e adaptação de um instrumento para avaliação psicopatológica das psicoses: a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica- Versão Ancorada (BPRS-A). J Bras Psiquiatria. 1996;45:43-9.

- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull. 1987;13(2):261-76.
- Samara MT, Leucht C, Leeflang MM, Anghelescu IG, Chung YC, Crespo-Facorro B, et al. Early improvement as a predictor of later response to antipsychotics in schizophrenia: a diagnostic test review. Am J Psychiatry. 2015;172(7):617-29.
- Turner DT, van der Gaag M, Karyotaki E, Cuijpers P. Psychological interventions for psychosis: a meta-analysis of comparative outcome studies. Am J Psychiatry. 2014;171(5):523-38.
- Barretto EM, Kayo M, Avrichir BS, Sa AR, Camargo M, Napolitano IC, et al. A
 preliminary controlled trial of cognitive behavioral therapy in clozapine-resistant
 schizophrenia. J Nerv Ment Dis. 2009;197(11):865-8.
- Buchain PC, Vizzotto AD, Henna Neto J, Elkis H. Randomized controlled trial of occupational therapy in patients with treatment-resistant schizophrenia. Rev Bras Psiquiatr. 2003;25(1):26-30.
- Champattana W. Eletroconvulsive Therapy for Tretament- Refractory Schizophrenia. In: Elkis H, Meltzer H, editors. Therapy- Resistant Schizophrenia. Basel: Karger; 2010. pp.165-76.
- Petrides G, Malur C, Braga RJ, Bailine SH, Schooler NR, Malhotra AK, et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. Am J Psychiatry. 2015;172(1):52-8.
- Rosa MO, Gattaz WF, Rosa MA, Rumi DO, Tavares H, Myczkowski M, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations refractory to clozapine. J Clin Psychiatry. 2007;68(10):1528-32.
- Jandl M, Kaschka W. Treatment of therapy-resistant auditory hallucinations in schizophrenia patients by repetitive transcranial magnetic stimulation. In: Elkis H, Meltzer H, editors. Therapy- Resistant Schizophrenia. Basel: Karger; 2010. pp.177-94.
- Sands JR, Harrow M. Depression during the longitudinal course of schizophrenia. Schizophr Bull. 1999;25(1):157-71.
- Lako IM, Bruggeman R, Knegtering H, Wiersma D, Schoevers RA, Slooff CJ, et al. A systematic review of instruments to measure depressive symptoms in patients with schizophrenia. J Affect Disord. 2012;140(1):38-47.
- Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthoj B, Gattaz WF, Möller HJ, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. World J Biol Psychiatry. 2005;6(3):132-91.
- Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet. 2009;373(9657):31-41.
- Furtado VA, Srihari V, Kumar A. Atypical antipsychotics for people with both schizophrenia and depression. Schizophr Bull. 2009;35(2):297-8.
- Englisch S, Morgen K, Meyer-Lindenberg A, Zink M. Risks and benefits of bupropion treatment in schizophrenia: a systematic review of the current literature. Clin Neuropharmacol. 2013;36(6):203-15.
- Englisch S, Inta D, Eer A, Zink M. Bupropion for depression in schizophrenia. Clin Neuropharmacol. 2010;33(5):257-9.
- Meltzer HY. Suicide in schizophrenia, clozapine, and adoption of evidence-based medicine. J Clin Psychiatry. 2005;66(4):530-3.
- Hennen J, Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. Schizophr Res. 2005;73(2-3):139-45.
- Martinotti G, Di Iorio G, Sepede G, De Berardis D, De Risio L, Di Giannantonio M. Cannabis use and psychosis: theme introduction. Curr Pharm Des. 2012;18(32):4991-8.
- Drake RE, Mueser KT. Managing comorbid schizophrenia and substance abuse. Curr Psychiatry Rep. 2001;3(5):418-22.
- Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, Suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation. World J Biol Psychiatry. 2015;16(3):142-70.
- Petrakis IL, O'Malley S, Rounsaville B, Poling J, McHugh-Strong C, Krystal JH, et al. Naltrexone augmentation of neuroleptic treatment in alcohol abusing patients with schizophrenia. Psychopharmacology (Berl). 2004;172(3):291-7.
- Dome P, Lazary J, Kalapos MP, Rihmer Z. Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders. Neurosci Biobehav Rev. 2010;34(3):295-342.
- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry. 2004;161(2 Suppl):1-56.
- Kishi T, Iwata N. Varenicline for smoking cessation in people with schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2015;265(3):259-68.
- McCauley-Elsom K, Kulkarni J. Managing psychosis in pregnancy. Aust N Z J Psychiatry. 2007;41(3):289-92.
- Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. Schizophr Bull. 2010;36(3):518-44.
- Fortinguerra F, Clavenna A, Bonati M. Psychotropic drug use during breastfeeding: a review of the evidence. Pediatrics. 2009;124(4):e547-56.

Orestes V. Forlenza Ivan Aprahamian

SUMÁRIO

Introdução, 634

Epidemiologia, 634

Delirium no contexto clínico e cirúrgico, 634

Fatores de risco, 635

Etiologia, 636

Fisiopatologia, 636

Quadro clínico, 637

Diagnóstico, 638

Critérios diagnósticos, 638

Instrumentos de avaliação do delirium, 639

Exames subsidiários, 639

Diagnóstico diferencial, 640

Tratamento, 641

Tratamento farmacológico, 641

Prevenção, 642

Prognóstico, 643

Estudos realizados em nosso meio, 644

Considerações finais, 644

Referências bibliográficas, 644

Introdução

O delirium foi uma das primeiras doenças mentais descritas na literatura médica. Nos trabalhos de Hipócrates (460-366 a.C.), encontram-se inúmeras referências ao conjunto de sintomas que hoje chamamos de delirium. O termo delirium deriva do latim delirare, que significa, literalmente, "estar fora do lugar". No entanto, seu significado figurado é "estar insano, confuso, fora de si". A palavra delirium foi provavelmente introduzida na literatura médica no século I d.C. por Celsus, sendo usada tanto para descrever estados de agitação como de sonolência excessiva decorrente de distúrbios mentais. Seu significado permaneceu ambíguo até o início do século XIX, pois o termo delirium era empregado tanto como uma designação geral de loucura, como também se referindo a perturbações mentais agudas associadas a doenças febris.

O delirium pode ser hoje definido como uma síndrome mental orgânica aguda decorrente da quebra da homeostase cerebral. Deve-se, invariavelmente, a perturbações sistêmicas ou do sistema nervoso central, e pode ser comparado a uma "síndrome de insuficiência cerebral aguda", decorrente da quebra da homeostase e da desorganização da atividade neural.

O delirium é uma condição importante na prática médica, não apenas por ser uma intercorrência muito comum, particularmente entre pacientes hospitalizados, mas também porque tem importantes implicações prognósticas. O delirium está associado a uma maior incidência de complicações clínicas e pós-cirúrgicas, maior tempo de permanência hospitalar, incluindo maiores taxas de admissão em unidades de terapia intensiva, pior recuperação funcional e maiores índices de institucionalização e mortalidade no intra-hospitalar e após a alta^{2,3}.

Além disso, pode ter diferentes etiologias. Pode representar a manifestação inicial de uma doença aguda, a exacerbação de uma doença preexistente, ou ainda decorrer da toxicidade medicamentosa, mesmo em doses terapêuticas de determinados fármacos comumente usados na prática clínica. Neste último caso, destacam-se as drogas com ação sedativa ou anticolinérgica.

Não obstante, o delirium ainda é uma síndrome subdiagnosticada. O não reconhecimento exato do quadro de delirium e de suas causas subjacentes pode ter consequências graves e mesmo letais para o paciente. Em conjunto, esses dados indicam a necessidade de se aprimorar o diagnóstico clínico do delirium.

Epidemiologia

Delirium no contexto clínico e cirúrgico

Estima-se que 25 a 60% dos indivíduos idosos admitidos em serviços de emergência apresentem delirium em sua evolução. Portanto, além de ser uma das complicações mais comuns entre pacientes idosos hospitalizados, o delirium é, seguramente, a complicação psiquiátrica mais frequente nessa população. As estimativas de incidência

variam de acordo com o motivo e o contexto de internação. Entre idosos clinicamente enfermos em hospital geral, a incidência de *delirium* varia entre 15 e 20%, e entre os pacientes cirúrgicos, de 25 a 65%. Estima-se que 20 a 60% dos idosos admitidos em serviços de emergência clínica ou cirúrgica e até 80% dos pacientes em unidade de terapia intensiva apresentem *delirium*⁴.

O delirium também ocorre com frequência em associação a intervenções cirúrgicas ortopédicas, muitas vezes na ausência de comorbidades sistêmicas. Por exemplo, entre pacientes idosos submetidos a artroplastias do quadril, a incidência de delirium pode chegar a 65%, sendo os estados confusionais mais comuns entre indivíduos operados por fraturas de colo de fêmur do que entre aqueles submetidos a artroplastias eletivas. Admite-se que o delirium associado a intervenções ortopédicas seja tão frequente por se tratar de um procedimento cirúrgico bastante invasivo, levando a uma quebra abrupta da homeostase, com sangramentos expressivos, geralmente em pacientes com idade mais avançada. Além disso, também contribui o fato de cursar com dor e necessitar de imobilização por períodos prolongados. Entre os pacientes ortopédicos que apresentam delirium, também se observa uma pior recuperação motora e funcional, com maiores índices de dependência, anulando os benefícios funcionais que a correção cirúrgica poderia trazer ao paciente5-8.

Fatores de risco

Delirium é uma síndrome multifatorial e vários fatores de risco exercem efeito no desencadeamento dessa desordem neuropsíquica. Em contextos clínicos, os fatores mais comumente associados ao delirium são:

- Idade avançada.
- 2. Sexo masculino.
- Presença de doença clínica, particularmente cardiovascular, com comprometimento do estado geral de saúde.
- Presença de demência, doença cerebrovascular, ou outros acometimentos do sistema nervoso central.
 - Ocorrência de depressão.
- 6. Polifarmacoterapia, particularmente se, entre as múltiplas medicações em uso, houver drogas com ação anticolinérgica, anti-histamínica, sedativo-hipnóticos ou narcóticos, que conferem risco duas a três vezes maior para o desenvolvimento do delirium^{4,9}.

O envelhecimento e o comprometimento cognitivo são, sabidamente, fatores de risco conhecidos para o delirium. Em pacientes idosos, a ocorrência de delirium aumenta o reconhecimento de quadros demenciais preexistentes. Em outras palavras, a constatação de episódio de delirium aumenta a sensibilidade para o diagnóstico de demência^{10,11}. A associação entre delirium e demência foi revista criticamente por Wacker et al¹².

Doenças psiquiátricas também conferem um maior risco para o desenvolvimento do delirium, possivelmente em parte pela utilização de medicamentos com ação no sistema nervoso central. Consumo excessivo de álcool e o uso de analgésicos opiáceos antes da admissão hospitalar também aumentam o risco de *delirium*.

A hipoalbuminemia é um achado frequente em pacientes com delirium. Sua relação com o risco de delirium pode ser indireta, uma vez que sinaliza a ocorrência de desnutrição ou doenças mais graves, que responderiam pelo risco mais expressivo. Alternativamente, a hipoalbuminemia pode afetar a farmacocinética das medicações utilizadas, por permitir uma menor disponibilidade de ligação proteica, aumentando assim o risco de toxicidade em sistema nervoso central¹³. Outras variáveis que parecem estar associadas ao delirium são: história prévia de delirium, privação de sono, prejuízo sensorial, limitações funcionais, incontinência urinária e fecal e mudanças ambientais⁵.

Na análise dos fatores de risco para o delirium pós- operatório entre indivíduos sem demência submetidos a intervenções cirúrgicas ortopédicas de quadril, as principais associações identificadas foram: sexo masculino, diabete melito, pior desempenho em testes cognitivos préoperatórios, hipotensão arterial sistólica durante o período intra e pós-operatório, antecedentes de episódios de delirium, níveis elevados de creatinina, ocorrência de complicações clínicas pós-operatórias (como pneumonia, infecção do trato urinário, humor depressivo) e maior tempo de permanência hospitalar. Desses fatores, sexo masculino, diabete, pior desempenho cognitivo e hipotensão são aqueles que, reunidos, têm o maior valor preditivo da ocorrência de delirium (84%)7,14. Estudos realizados em contextos cirúrgicos sugerem que não é o procedimento cirúrgico em si que leva a um aumento no risco de delirium, e sim os fatores clínicos, hemodinâmicos e farmacológicos associados. Entre eles, destacam-se a desidratação, a hipotensão perioperatória, o baixo débito cardíaco, a hipóxia no pós-operatório e o uso de medicações, particularmente aquelas com propriedades anticolinérgicas. O uso pré-anestésico de midazolam, prática relativamente comum, também se mostrou associado à ocorrência de delirium em pacientes submetidos a artroplastias de quadril15. O tipo de anestesia (geral ou bloqueio raquimedular) parece não influenciar na incidência de delirium perioperatório^{9,16}.

Acredita-se que a incidência de delirium em pacientes com fraturas do colo do fêmur seja ainda superior às taxas encontradas em idosos clinicamente enfermos internados por outras doenças. As razões para esse risco aumentado seriam:

- A preexistência de demência, que é um fator de risco para fratura de fêmur tendo seus sintomas exacerbados pela admissão hospitalar em caráter de urgência.
- O estresse associado à fratura em si, levando ao desequilíbrio de certas funções fisiológicas e, consequentemente, à quebra da homeostase cerebral.
- As condições clínicas associadas (infecções, doenças cardio e cerebrovasculares).

- A presença de sintomas emocionalmente desarmônicos decorrentes da fratura (como dor, insônia, ansiedade e depressão).
- Aspectos relacionados ao tratamento médicocirúrgico (extensão e duração da intervenção cirúrgica, tipo de anestesia, ocorrência de sangramentos intraoperatórios, medicamentos empregados).
- Aspectos ambientais relacionados à internação hospitalar (privação sensorial e do sono)¹⁷.

Etiologia

O delirium corresponde a uma síndrome (i.e., um conjunto de sinais e sintomas que formam um quadro característico), o qual pode ser induzido por diversas etiologias. Tipicamente, a maioria dos casos de delirium está associada a vários fatores de risco. A interação de fatores predisponentes e precipitantes com fatores agravantes ou perpetuadores influencia a evolução do delirium. A etiologia multifatorial do delirium deve ser sempre enfatizada, pois alguns estudos mostram que entre dois e seis fatores podem estar presentes em um único caso. Assim, mesmo após a identificação de uma causa pertinente, há possibilidade de outros fatores interferirem na sua evolução. Segundo a American Psychiatric Association18, os diversos tipos de delirium podem ser agrupados de acordo com a etiologia que precipitou ou induziu o quadro clínico:

- Delirium por conta da condição médica geral (Quadro 1).
 - 2 Delirium induzido por substâncias (Quadro 2).
 - 3 Delirium decorrente de múltiplas etiologias.
 - 4 Delirium não especificado.

Fisiopatologia

Trabalhos pioneiros conduzidos há cinco décadas por Engel e Romano¹⁹, utilizando a eletroencefalografia, demonstraram a presença de lentificação difusa da atividade delta e teta, que se correlacionava com magnitude das alterações cognitivas no delirium. Esse achado, porém, mostrava-se inespecífico quanto à etiologia. Por meio de diversas medidas, como administração de oxigênio para pacientes hipóxicos e de glicose para hipoglicêmicos, conseguiram reverter as manifestações clínicas e eletroencefalográficas do delirium, demonstrando que um dos mecanismos etiopatogênicos seria a insuficiência de metabolismo oxidativo cerebral. Avanços na neuropsiquiatria e nos métodos de neuroimagem têm revelado diferenças entre as regiões cerebrais, com maior comprometimento do hemisfério direito. Alterações funcionais dos córtices pré-frontal, anterior e temporoparietal mesial basilar direito, bem como do tálamo, estão presentes na etiopatogenia do delirium.

O delirium pode ser considerado um distúrbio reversível de base metabólica. A fisiopatologia do delirium ainda é pouco entendida, mas sabe-se que existe um envolvimento das vias neurais dependentes da transmissão coli-

Órgão ou sistema	Doença			
Sistema nervoso central	Trauma cranioencefálico, convulsão/estado pós-ictal, encefalopatia hipertensiva, doença degenerativa, ataque isquémico cerebral (AIT) acidente vascular cerebral (AVC) hematoma/hemorragia subdural, hemorragia subaracnóidea, vasculites, doença de Parkinson, esclerose múltipla, hidrocefalia, infecções (meningite, encefalite, abscesso, neurossifilis, HIV)			
Distúrbio metabólico ou endócrino	Uremia, insuficiência hepática, anemia, hipoxemia, hipoglicemia/hiperglicemia, avitaminoses (B1, B6, B12, folato)/ hipervitaminoses (A, D), endocrinopatias (hiper/hipotireoidismo), distúrbio hidroeletrolítico, desequilíbrio ácidobásico			
Sistema cardiopulmonar	Infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, arritmia cardíaca, choque, insuficiência respiratória			
Infecções sistêmicas	Bacteriemia/fúngicas/virais, sepse			
Insuficiência de órgãos	Cardíaca/pulmonar/hepática/renal/ pancreática			
Doenças neoplásicas	Intracraniana/metastática/meníngea, carcinomatose, extracraniana/síndrome paraneoplásica			
Outras etiologias sistémicas	Desregulação térmica (hipotermia/ hipertermia), radiação, estado pós-operatório, imunossupressão, fraturas, privação sensorial			

Drogas de abuso	Medicações	Toxinas
Alcool Anfetamina Canabis Cocaína Alucinógenos Inalantes Opioides Fenciclidina (PCP) Hipnóticos/ sedativos barbitúricos Benzodiazepínicos	Anti-inflamatórios Anestésicos Analgésicos Agentes antiasmáticos Anticonvulsivantes Anti-histamínicos Anti-hipertensivos Antiarrítmicas Antimicrobianos Antiparkinsonianos Simpatomiméticos Medicações gastrintestinais Relaxante muscular Agentes imunossupressores Corticosteroides Lítio Agentes anticolinérgicos Podofilina (por	Anticolinesterase Inseticidas organofosforados Monóxido de carbono Dióxido de carbono Substâncias voláteis: - combustíveis - solventes orgânicos

absorção)

Quadro 2. Principais substâncias ou drogas que podem induzir

delirium

nérgica. Outros neurotransmissores também estão implicados na fisiopatologia do delirium, como a serotonina, a dopamina, o GABA e a histamina. Evidências menos consistentes também apontam as citocinas (IL-I, IL-II, IL-VI e TNF), certos hormônios (melatonina, cortisol) e os radicais livres como integrantes da fisiopatologia do delirium. Além disso, a atividade neural depende da reserva de substratos para o metabolismo aeróbio, como oxigênio, glicose e fosfatos. Anormalidades do metabolismo oxidativo comprometem a manutenção dos gradientes iônicos, alterando os potenciais elétricos e a repolarização da membrana neuronal, levando à depressão da atividade cerebral. A síntese de neurotransmissores e a depuração de neurotoxinas são também prejudicadas²⁰.

Os neurônios mais sensíveis a tais agressões são predominantemente os colinérgicos, histaminérgicos e monoaminérgicos. Desse modo, postula-se que condições que levem ao comprometimento das vias colinérgicas e histaminérgicas exerçam um papel preponderante no desencadeamento do delirium. Os neurônios colinérgicos perfazem 25% das células cerebrais e estão particularmente envolvidos nos processos cognitivos e atencionais. A acetilcolina é o principal modulador das funções dos neurônios corticais e hipocampais. Além dos efeitos decorrentes da baixa disponibilidade sináptica de acetilcolina, no nível do primeiro mensageiro, a disfunção colinérgica está associada ao comprometimento da transdução de sinais no nível pós-sináptico (segundos e terceiros mensageiros), resultando em prejuízos ao metabolismo neuronal e à regulação gênica. Na hipóxia, tanto a síntese quanto a liberação de acetilcolina estão prejudicadas.

Em modelos clínicos e laboratoriais, a intoxicação por substâncias com ação anticolinérgica mostrou-se capaz de induzir alterações comportamentais e eletroencefalográficas típicas do delirium, que podem ser revertidas com a administração de inibidores das colinesterases. A hipóxia e a hipoglicemia diminuem significativamente a síntese de acetilcolina. Existe também associação entre as concentrações séricas de substâncias anticolinérgicas e a ocorrência do delirium. Estudos relatam que episódios de delirium associados a diferentes etiologias têm em comum uma atividade colinérgica diminuída na formação reticular. Durante o estresse oxidativo, a diminuição de síntese e liberação da acetilcolina são anteriores às demais alterações no metabolismo neuronal. Em última análise, tais disfunções, envolvendo neurônios colinérgicos, resultam em alterações cognitivas e atencionais21,22.

A histamina é um outro importante modulador das funções neurais. Receptores histamínicos do tipo H1 e do tipo H2 alteram a polarização e a homeostase elétrica dos neurônios hipocampais e corticais. A ação de drogas anti-histamínicas pode levar ao delirium e, por outro lado, em condições associadas ao excesso de liberação de histamina, como no estresse cirúrgico e na hipóxia, ocorre indução de mecanismos de apoptose neuronal. Assim, acredita-se que tanto o excesso quanto a deficiência de histamina podem estar envolvidos na fisiopatologia do delirium¹.

A hipóxia pode também levar ao aumento da liberação e à diminuição da recaptura da dopamina. Sabe-se que a hiperestimulação dopaminérgica pode exercer efeitos tóxicos ao metabolismo neuronal, pela formação de radicais livres, bem como alterar sua função, por meio da potencialização da atividade glutamatérgica. O glutamato exerce ação central na lesão neuronal mediada por cálcio (excitotoxicidade), mas não é suficiente para precipitar a lesão sem a ação concomitante da dopamina²³.

Um outro mecanismo proposto para a fisiopatologia do delirium envolve os níveis de cortisol. Aumentos agudos (muitas vezes iatrogênicos) do cortisol levam a disfunções hipocampais transitórias. Isso é compatível com o fato de que doenças crônicas que cursam com hipercortisolemia (como a doença de Cushing) levam à redução do volume hipocampal. Esse processo está associado a disfunções mitocondriais e a mecanismos de morte neuronal por apoptose. O aumento de cortisol basal é comum no período pós-operatório; além disso, sugere-se que pacientes com alterações mitocondriais prévias teriam maior predisposição a desenvolverem delirium²³.

Quadro clínico

As apresentações clínicas do delirium decorrem primariamente de alterações da consciência e da atenção. Observa-se rebaixamento do nível de consciência, com constrição do campo vivencial e redução da percepção de estímulos presentes no meio. Além disso, ocorre déficit atencional intermitente, comprometendo a habilidade de direcionar, sustentar ou alternar o foco de atenção. O paciente torna-se alheio ao ambiente, com distratibilidade fácil e atenção fatigável. O início é geralmente agudo, variando de algumas horas até poucos dias, e sua duração depende da persistência e da gravidade das causas de base, além da rapidez com que é instituído o tratamento. O curso é flutuante ao longo das 24 horas, frequentemente acompanhado de alterações do ciclo sono-vigília. Caracteristicamente, o paciente em delirium apresenta sonolência diurna e agitação noturna 18.

A atividade psicomotora é um outro importante domínio comportamental que se encontra alterado no delirium. O aumento da atividade psicomotora, bastante característico no delirium, leva a inquietação, hiperatividade e agitação. Esta, que em alguns casos pode ser extrema, necessita de medidas enérgicas de contenção mecânica e química a fim de preservar a integridade física do paciente e seus acompanhantes, além de garantir a continuidade das medidas terapêuticas. No polo oposto, as formas hipoativas do delirium podem gerar estados de inibição ou lentificação psicomotora, apatia, ou até mesmo de estupor. Embora existam apresentações polares (delirium agitado ou delirium apático), a maioria dos casos é representada por formas mistas, com flutuação entre aumento e redução da atividade motora.

Também são observados outros déficits cognitivos específicos, em grande parte como consequência do comprometimento atencional, como desorientação temporoespacial e comprometimento da memória, disfunções executivas (que comprometem o planejamento e a execução de tarefas) e, eventualmente, das demais funções cognitivas superiores (abstração, cálculo, linguagem). A memória recente está mais prejudicada, resultando em amnésia lacunar retrógrada e anterógrada. Como resultado dos distúrbios da atenção e cognição, o paciente se apresenta desorientado, pelo menos, temporalmente. Em casos mais graves, há desorientação em relação a lugares e pessoas, e os doentes tendem a confundir pessoas próximas com familiares e vice-versa. O delirium pode incluir alterações do curso e do conteúdo do pensamento, com desorganização conceitual e conteúdos anormais, não raro associados ao comprometimento do juízo e da crítica.

Além da cognição propriamente dita, são também frequentes as flutuações do humor, ocasionando comumente labilidade afetiva e irritabilidade, mas também reações de ansiedade, medo, depressão ou euforia. Alterações da sensopercepção são frequentes (40-50% dos casos), cursando caracteristicamente com alucinações ou ilusões visuais e auditivas. Tais fenômenos são geralmente seguidos de interpretação delirante. Nesses casos, erros na atribuição de significados aos fatos e fenômenos ambientais, decorrentes de falsas percepções e/ou lapsos do julgamento, dão origem a ideias delirantes, muitas vezes de cunho paranoide. Quando presentes, as alucinações tendem a ser assustadoras, e o paciente as aceita como reais e invariavelmente tenta escapar delas ou mesmo enfrentá-las, o que pode resultar em acidentes ou agressões. Desse modo, as perturbações da psicomotricidade podem ocorrer como fenômeno primário do delirium, mas também podem ser decorrentes de fenômenos psicóticos concomitantes.

Diagnóstico

O diagnóstico do delirium é um ato eminentemente clínico, baseado na observação cautelosa do comportamento do paciente, na avaliação de seu estado mental e na valorização dos dados fornecidos pela família e pela equipe que presta assistência ao paciente. Nas práticas clínica e cirúrgica, o diagnóstico do delirium só é feito em 30 a 50% dos pacientes. A flutuação dos sintomas pode ser difícil de se detectar, principalmente por conta do tempo limitado que o médico dispõe para permanecer com o paciente. A equipe de enfermagem, que está em maior contato com o paciente, é que efetivamente documenta a maioria (60 a 90%) dos sintomas decorrentes do delirium.

Três variantes clínicas do delirium podem ser definidas¹: hipoalerta-hipoativo, hiperalerta-hiperativo e o misto. Na variante hiperalerta-hiperativo, o paciente fica visivelmente impaciente, excitado e vigilante, gesticula, fala alto. Expressões faciais, posturais e comportamentais refletem o estado de hiperexcitação. Respondem aos estímulos prontamente de forma excessiva e indiscriminada, movem-se constantemente, parecem procurar por alguma coisa, gritam e podem ser combativos. Apresentam alucinações vívidas e assustadoras e ostentam intenso medo e raiva.

O tipo hipoativo do delirium é caracterizado por sonolência, letargia, olhar fixo, rebaixamento do nível de consciência, apatia e discurso empobrecido ou lentificado, e foi encontrado em 19% dos pacientes com diagnóstico de delirium²⁴. O paciente geralmente mostra-se desatento, indiferente ao meio e quieto (fala pouco; ou ocasionalmente, não fala). Responde demoradamente ao estímulo e exibe atividade psicomotora diminuída, podendo adormecer durante a avaliação. Esse perfil de sintomas está mais sujeito ao subdiagnóstico, pois a ausência de agitação psicomotora ou outras manifestações comportamentais exuberantes geralmente não demanda uma interconsulta psiquiátrica.

Na variante mista, a atividade psicomotora do paciente e a vigilância variam irregularmente entre os estados hipo e hiperativo. Essas flutuações podem ocorrer várias vezes ao longo do dia e são imprevisíveis no curso de um episódio¹⁵.

Critérios diagnósticos

Os critérios diagnósticos do delirium valorizam, sobretudo, a simultaneidade do déficit atencional e das alterações do ciclo sono-vigília; o quadro deve ter início agudo, curso flutuante e estar associado a uma condição clínica de base suficientemente significativa para levar à quebra da homeostase. Médicos não psiquiatras, se atentos à possibilidade de desenvolvimento dessa síndrome, podem fazer um diagnóstico acurado, com sensibilidade comparável ao diagnóstico feito por psiquiatras.

Os critérios diagnósticos do Manual de diagnóstico e estatística de transtornos mentais (DSM-IV), da American Psychiatric Association¹⁸ (Quadro 3), menos restritivos do que os da sua versão anterior (DSM-IIIR), aproximam-se dos critérios diagnósticos da 10ª revisão da classificação internacional de doenças – CID-10²⁵ (Quadro 4).

Segundo essas classificações, o comprometimento da consciência passou a ser considerado o aspecto principal do delirium. Essas novas classificações reconhecem a associação entre o delirium e outras condições orgânicas crônicas (como as síndromes demenciais ou a encefalopatia hepática), e especificam o tempo de início e a duração dos sintomas. O DSM-IV subdivide o delirium de acordo com sua etiologia, definindo:

- Delirium por uma condição médica geral.
- Delirium decorrente da intoxicação por substâncias.
- 3. Delirium decorrente da abstinência de substâncias.
- Delirium decorrente de múltiplas etiologias.
- Se nenhuma etiologia for encontrada, define-se: delirium sem outras especificações.

O DSM-IV aponta como fatores de risco para o delirium a presença de demência, a idade avançada, as comorbidades e determinadas condições debilitantes, como imobilidade, desidratação, prejuízo sensorial e privação do sono. Contudo, no DSM-IV não são valo-

Quadro 3. Critérios diagnósticos para delirium conforme o DSM-IV

- Perturbação da consciência (i. e., redução da clareza da consciência em relação ao ambiente), com redução da capacidade de direcionar, focalizar, manter ou deslocar a atenção
- B. Uma alteração na cognição (como déficit de memória, desorientação, perturbação da linguagem) ou desenvolvimento de uma perturbação da percepção que não é explicada por uma demência preexistente, estabelecida ou em evolução
- A perturbação desenvolve-se ao longo de um curto período de tempo (em geral, de horas a dias), com tendência a flutuações no decorrer do dia
- Existem evidências, a partir de história, exame físico ou achados laboratoriais, de que a perturbação seja causada por consequências fisiológicas diretas de uma condição médica geral

Nota para a codificação: Se o delirium está sobreposto a uma demência preexistente do tipo Alzheimer ou demência vascular, deve-se indicar o delirium codificando o subtipo apropriado de demência (p. ex., 290,3 demência do tipo Alzheimer, com início tardio, com delirium.

Nota para a codificação: Incluir o nome da condição médica geral no Eixo I (p. ex., 293,0 *Delirium* decorrente da encefalopatia hepática; codificar também a condição médica geral no eixo III.

Quadro 4. Critérios diagnósticos para delirium conforme CID-10

- Comprometimento da consciência e atenção (em um continuum de obnubilação ao coma), capacidade reduzida para dirigir, focar, sustentar e mudar a atenção
- B. Perturbação global da cognição (distorções perceptivas, ilusões e alucinações mais frequentemente visuais; comprometimento do pensamento abstrato e da compreensão, com ou sem delírios transitórios, mas tipicamente com algum grau de incoerência; comprometimento das memórias imediata e recente, mas com a memória remota relativamente intacta; desorientação temporal, assim como, em casos mais graves, espacial e pessoal
- C. Perturbações psicomotoras (hipo ou hiperatividade e mudanças imprevisíveis de uma para outra); tempo de reação aumentado; aumento ou diminuição do fluxo da fala; intensificação da reação de susto
- Perturbação do ciclo sono-vigília (insônia ou, em casos graves, perda total do sono ou reversão do ciclo sono-vigília; sonolência diurna; piora noturna dos sintomas; sonhos perturbadores ou pesadelos, os quais podem continuar como alucinação após o despertar)
- E. Perturbações emocionais (p. ex., depressão, ansiedade ou medo, irritabilidade, euforia, apatia ou perplexidade abismada. O início é usualmente rápido, com curso flutuante ao correr do dia e duração total da condição menor que 6 meses. O quadro clínico é tão característico que o diagnóstico pode ser feito mesmo que a causa subjacente não esteja completamente esclaracida.

Inclui: síndrome cerebral aguda; estado confusional agudo (não alcoólico); psicose infecciosa aguda; reação orgânica aguda; síndrome psicorgânica aguda rizados determinados sintomas, como alteração do ciclo sono-vigília, alterações psicomotoras e flutuações do humor, como se faz na CID-10. O DSM-IV tampouco registra a existência de subtipos "hiperativo ou hipoativo".

Admite-se também a ocorrência de estados "subsindrômicos" do delirium. Muitos indivíduos apresentam apenas sintomas menores ou isolados, como diminuição da concentração, ansiedade, irritabilidade, agitação, hipersensibilidade a estímulos, ou pesadelos, sem, contudo, preencher todos os critérios diagnósticos para o delirium, segundo o DSM-IV ou a CID-10. Essa sintomatologia possivelmente corresponde a manifestações de transição entre a normalidade cognitiva e o delirium manifesto, podendo também decorrer de modificações menores da homeostase cerebral em indivíduos com boa reserva adaptativa. A versão revisada do DSM-IV (DSM-IVTR, APA) já reconhece as apresentações subclínicas do delirium (caracterizadas pela presença de pelo menos dois dos quatro sintomas cardinais do delirium, a saber: obnubilação da consciência, desatenção, desorientação, alterações sensoperceptivas), mas não especifica quais são os sintomas que precedem o quadro de delirium, nem aqueles que nunca evoluem para delirium completo. A versão mais recente do manual, o DSM-5, não apresenta grandes mudanças operacionais quanto ao diagnóstico de delirium, mas expande de cinco para dez subtipos, segundo sua etiologia (intoxicação por substância, retirada de substância, induzido por medicação, em razão da condição médica, por múltiplas etiologias, agudo, persistente, hiperativo, hipoativo e misto) e apresenta uma discussão mais profunda quanto ao diagnóstico clínico do delirium.

Instrumentos de avaliação do delirium

O teste mais utilizado para o rastreio do déficit cognitivo é o miniexame do estado mental (MEEM)²⁶. Entretanto, uma pontuação abaixo da média pode ser atribuível a demência, falta de cooperação, dificuldade de comunicação ou baixa escolaridade.

Um instrumento indicado para rastreio e avaliação quantitativa do delirium é a escala confusion assessment method (CAM)²⁷, que já foi validada para o português²⁸ e é de fácil administração (Anexo 1). O seu tempo de aplicação é de cerca de 5 minutos, e pode ser administrada pelo médico à beira do leito, com boas sensibilidade (94-100%) e especificidade (90-95%). Essa escala avalia as principais características exigidas pelo DSM-IV, sendo início agudo e a presença de flutuação de curso e desatenção achados necessários para o diagnóstico. São critérios acessórios, porém necessários, a associação com desorganização do pensamento ou distúrbio do nível de consciência.

Exames subsidiários

Investigações laboratoriais e radiológicas podem ser necessárias para determinar a(s) causa(s) de base do *delirium* (Quadro 5). A escolha de testes específicos a serem realizados dependerá da avaliação clínica. A Figura 1 apresenta um algoritmo para a abordagem clínica do delirium.

Diagnóstico diferencial

É importante distinguir delirium da demência, das psicoses funcionais e da desordem dissociativa psicogênica. História clínica, exame físico e exames laboratoriais usualmente diferenciam delirium das outras perturbações mentais. O delirium é usualmente de início agudo (horas, dias ou poucas semanas) e seu curso flutua, em oposição à maioria dos quadros de demência, que têm início insidioso e curso progressivo. Alguns autores são da opinião de que delirium com duração de semanas a meses deveria ser classificado como demência. Diferentemente das demências, a intensidade dos sintomas no delirium varia irregularmente durante o dia, tendendo a acentuar-se à noite. Outro aspecto importante para o diagnóstico diferencial é o comprometimento da atenção: embora pacientes com demência e com delirium possam apresentar um déficit cognitivo global, a maioria dos demenciados está vigilante e é capaz de manter a atenção. A súbita deterioração de um paciente com demência sugere a associação com delirium. Um diagnóstico diferencial mais difícil refere-se aos casos de demência por corpúsculos de Lewy, em que as flutuações cognitivas e as alucinações visuais, próprias dessa doença, podem induzir o clínico,

Quadro 5. Investigação complementar no delirium

Exames laboratoriais básicos (para todos os pacientes com delirium)

- Bioquímica do sangue: sódio, potássio, cálcio iônico, glicose, ureia, creatinina
- Hemograma
- Eletrocardiograma
- Radiografia de tórax
- Gasometria arterial ou saturação de oxigênio
- Exame de urina tipo I

Exames laboratoriais adicionais (solicitados conforme condição clínica)

- Função hepática e enzimas hepáticas: se houver suspeita de hepatopatia
- Urocultura com antibiograma
- Hemocultura
- Medidas dos níveis séricos de medicações (digoxina, teofilina, fenobarbital, lítio)
- Coleta e análise de líquor
- Tomografia computadorizada de crânio (ou ressonância magnética de encéfalo)
- Eletroencefalograma
- Exames séricos (VDRL, metais pesados, vitamina B12, anticorpos antinucleares [ANA], porfirinas urinárias, sorologia para HIV)
- · Rastreamento de drogas na urina

erroneamente, ao diagnóstico de delirium. Estados depressivos com marcante inibição psicomotora, com apa-

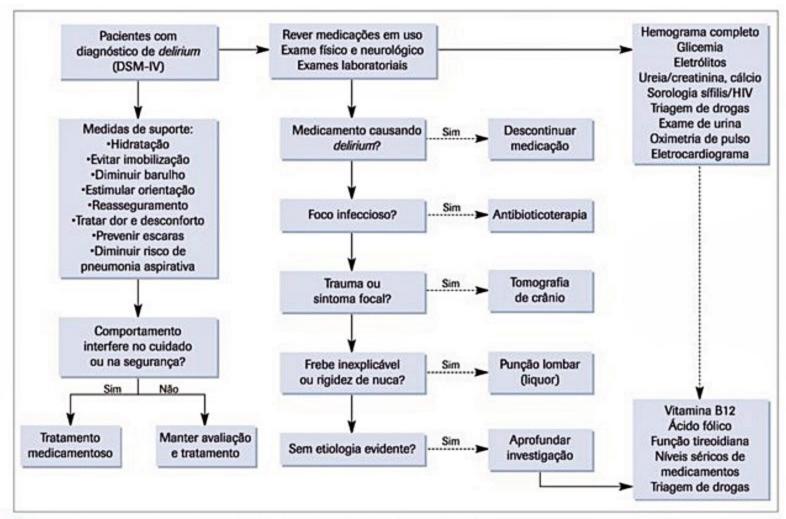


Figura 1. Fluxograma de condutas na abordagem diagnóstica e terapêutica do delirium.

tia, fala arrastada e distúrbios cognitivos, podem mimetizar o delirium hipoativo. Psicoses funcionais (depressivas, maníacas, paranoides ou esquizofrênicas) podem algumas vezes assemelhar-se ao delirium, especialmente em idosos com algum grau de comprometimento cognitivo prévio.

Tratamento

O tratamento do delirium consiste primariamente em reconhecer e tratar as condições clínicas de base responsáveis pelo desencadeamento ou pela manutenção da quebra de homeostase cerebral. Além disso, faz parte do tratamento a provisão de suporte físico, sensorial e ambiental. O suporte físico consiste em impedir que o paciente sofra algum acidente, por meio de presença contínua da enfermagem no local, evitando-se restrição mecânica, a qual, comprovadamente, aumenta o risco e relaciona-se a maior gravidade do delirium. O suporte sensorial implica a estimulação do sujeito por meio da presença de familiares ou amigos que lhe façam companhia constantemente, tranquilizando o indivíduo e oferecendo dados de orientação quanto a pessoas, local e tempo, e de uma equipe de médicos e enfermagem que não varie muito para que o paciente possa se acostumar com essas pessoas. Ainda neste sentido, o uso de itens pessoais do paciente para personalizar seu quarto parece útil na prática clínica. Os indivíduos em delirium não devem ser privados sensorialmente nem excessivamente estimulados29.

O suporte ambiental ideal consiste em enfermarias abertas onde a equipe possa manter contato visual com o paciente para evitar acidentes, quartos adequadamente iluminados para facilitar a orientação do indivíduo e diminuição de sons distratores (p. ex., com a remoção de televisores). Casos de delirium que cursam com confusão e agitação de intensidade leve a moderada podem responder simplesmente a intervenções ambientais, como diminuição de ruídos, melhora da iluminação, redução de mudanças de quartos ou rodízio de equipe, além de se evitar a restrição física³⁰.

Quando algum distúrbio clínico agudo é identificado, uma terapia específica para a correção desse distúrbio deve ser realizada concomitantemente com o manejo do delirium em si. Deve ser feito um inventário sobre o uso (atual ou recente) de medicamentos com potencial toxicidade cognitiva, como lítio, digoxina, quinidina, benzodiazepínicos, opiáceos e drogas com propriedades anticolinérgicas. A intoxicação por drogas está presente em cerca de um terço dos casos de delirium.

Tratamento farmacológico

O manejo das alterações comportamentais decorrentes do delirium é um aspecto fundamental do tratamento. O controle sintomático pode ser necessário para prevenir acidentes, favorecer as avaliações clínicas e possibilitar a realização de exames subsidiários. Existem poucos estudos controlados indicando medicações e doses corretas, portanto uma abordagem cautelosa deve ser sempre adotada.

Sintomas que invariavelmente requerem tratamento farmacológico são: agitação psicomotora, psicose e insônia. Para o tratamento da insônia, preconiza-se o uso de benzodiazepínicos, preferencialmente aqueles de meia-vida curta ou ultracurta (p. ex., lorazepam). Os benzodiazepínicos têm um início de ação mais rápido que os antipsicóticos (5 minutos após administração parenteral), mas por seu efeito sedativo podem confundir e piorar o quadro clínico³¹.

A droga de escolha para o tratamento da agitação e das manifestações psicóticas é o haloperidol, um neuroléptico incisivo do grupo das butirofenonas, com baixo potencial sedativo e hipotensor32. O mecanismo de ação do haloperidol depende fundamentalmente de seu potente antagonismo aos receptores dopaminérgicos. O bloqueio de receptores D2 está associado ao aumento da liberação de acetilcolina, especulando-se que os efeitos terapêuticos do haloperidol no delirium decorrem indiretamente de sua ação sobre o sistema colinérgico. No entanto, sua ação não é imediata, levando de 30 a 60 minutos após aplicação parenteral, ou mais tempo se administrado por via oral. A dose varia de 2 a 10 mL, dependendo de idade, peso e condição física do paciente, e deve ser administrada por via intravenosa ou intramuscular, sendo dobrada a cada 20 minutos até o controle das manifestações agudas. Quando o objetivo for alcançado, deve-se reduzir a dose pela metade e iniciar a medicação por via oral. A dose de haloperidol pode variar entre 5 e 50 mg/dia, com relatos de uso em doses extremas (até 975 mg/dia) sem efeitos colaterais significativos31. Contudo, a administração de doses elevadas de neurolépticos não é recomendada. Indivíduos mais idosos e principalmente os portadores de quadros demenciais podem desenvolver sintomas extrapiramidais graves, como rigidez, acatisia, agitação e síndrome neuroléptica maligna. Atenção especial deve ser dedicada aos casos de demência por corpúsculos de Lewy, em que a utilização de neurolépticos está contraindicada, pois pode provocar grave deterioração cognitiva e extrapiramidal.

Mais recentemente, os antipsicóticos atípicos têm sido empregados com êxito no manejo farmacológico do delirium, mantendo, segundo alguns autores, eficácia comparável à do haloperidol. Destacam-se risperidona, olanzapina, quetiapina e ziprasidona, que causam menos efeitos colaterais agudos e têm menor risco de provocar sintomas extrapiramidais; no entanto, são medicações caras e cuja experiência no manejo do delirium ainda é limitada^{33,34}.

Entre os neurolépticos atípicos, o mais utilizado sem dúvida é a quetiapina. Trata-se de um neuroléptico com ação antagonista dopaminérgica, serotoninérgica e adrenérgica e potente ação anti-histaminérgica com pouco efeito anticolinérgico. Apresenta dissociação rápida de receptores dopaminérgicos D2, reduzindo a incidência de efeitos extrapiramidais. A melhora clínica de aspectos não cognitivos do delirium (p. ex., agitação, agressividade, ci-

clo do sono), assim como um tempo mais curto de recuperação, ocorre em mais de 80% dos pacientes tratados, quando comparado com uso de placebo³⁵. A droga possui boa equivalência clínica ao haloperidol (0,5 a 2 mg/dia) com doses entre 25 e 100 mg/dia³⁶. Geralmente, a quetiapina é prescrita a cada 12 horas de intervalo, apresentando meia-vida de 7 horas. A utilização diária de quetiapina entre 50 e 100 mg, para o tratamento de delirium em pacientes internados em terapia intensiva diminuiu a dose total prescrita de haloperidol (em doses, se necessário) e resultou em melhora de múltiplos desfechos clínicos³⁷. A desvantagem na prática clínica da quetiapina diante do haloperidol é a ausência de uma formulação para uso parenteral, quando necessário.

Reposição colinérgica no tratamento do delirium

Evidências da utilidade clínica dos inibidores das colinesterases no tratamento do delirium anticolinérgico são disponíveis há vários anos, sob a forma de relatos de casos ou pequenas séries de pacientes. Poucos estudos controlados sobre a eficácia dos inibidores das colinesterases no tratamento do delirium foram publicados e apresentaram resultados controversos³⁸⁻⁴⁰.

A fisostigmina é de reconhecida utilidade no tratamento do delirium decorrente de intoxicações por substâncias anticolinérgicas. Contudo, seu uso é limitado por sua farmacocinética desfavorável, decorrente da meia-vida curta, e também por causa da hiperestimulação colinérgica periférica, sobretudo parassimpática, levando a manifestações indesejáveis como secreção excessiva do trato respiratório, vômitos, diarreia e arritmia cardíaca. Mais recentemente, outros inibidores das colinesterases também foram utilizados com êxito, e com melhor tolerabilidade, no manejo do delirium antimuscarínico e na intoxicação por amitriptilina^{41,42}.

Há evidências de que os inibidores das colinesterases possam proporcionar beneficios clínicos no manejo do delirium em condições distintas daquelas decorrentes da toxicidade anticolinérgica. Fischer⁴³ relatou o caso de uma paciente de 70 anos que apresentou delirium decorrente de intoxicação pelo lítio e que obteve recuperação completa do quadro confusional mediante tratamento com o tartarato de rivastigmina. Slatkin e Rhiner⁴⁴ descreveram o caso de uma paciente portadora de dor crônica associada ao câncer avançado de ovário, em que o delirium hipoativo induzido por opioides foi tratado efetivamente por meio de injeções intravenosas de fisostigmina, seguidas do tratamento de manutenção com donepezila por via oral.

Os inibidores das colinesterases têm sido eventualmente empregados como adjuvantes dos tratamentos convencionais, particularmente nas formas crônicas ou protraídas do delirium. Hori et al.⁴⁵ descreveram boa resposta à donepezila em caso de delirium prolongado relacionado à dependência alcoólica. Van den Bliek e Maas⁴⁶ relataram que a rivastigmina foi eficaz e bem tolerada no tratamento do delirium prolongado, não responsivo ao haloperidol, em três pacientes idosos. Da mesma forma, Dautzenberg et al.⁴⁷ também relataram que a associação da rivastigmina aos antipsicóticos mostrou-se eficaz no tratamento do *delirium* crônico. Em estudo multicêntrico randomizado e controlado com placebo, a rivastigmina foi utilizada juntamente ao haloperidol para melhora clínica e redução de mortalidade em *delirium*³⁸. Infelizmente, o estudo foi interrompido precocemente em razão da maior mortalidade dentro do grupo que recebeu rivastigmina. Não foi observada melhora na duração do tempo do *delirium* no grupo tratado com rivastigmina.

Na literatura recente, os inibidores das colinesterases foram utilizados com êxito em pacientes idosos também no manejo clínico do delirium associado a demências hipocolinérgicas. Por exemplo, Wengel et al. 48 descreveram caso de paciente de 76 anos portador de doença de Alzheimer e submetido a artroplastia de joelho, em que o delirium pós-operatório foi revertido mediante o tratamento com donepezila. Kobayashi et al.49 reportaram a dramática resposta à donepezila em um caso de delirium grave e intratável, decorrente de lesão vascular hemorrágica em prosencéfalo basal, acometendo os núcleos colinérgicos basalis de Meynert, septal medial e banda diagonal de Broca. Kaufer et al.50 relataram uso de donepezila para tratamento de delirium em paciente com demência por corpúsculos de Lewi, uma forma de demência em que o déficit colinérgico é ainda mais pronunciado do que na doença de Alzheimer. Similarmente, Dautzenberg et al.51 também mostraram bons resultados com a rivastigmina no manejo do delirium em um paciente idoso portador da doença de Parkinson.

Prevenção

O reconhecimento e, quando possível, o controle de fatores de risco subjacentes ao delirium (como alteração cognitiva prévia, falta de sono, imobilização, déficit visual, déficit auditivo e desidratação) são capazes de reduzir em até 40% a incidência de delirium, além de abreviar a sua duração (Figura 2).

Contudo, uma metanálise mostrou que as intervenções não farmacológicas são capazes de reduzir apenas modestamente (13%) o risco de delirium⁵². Intervenções capazes de reduzir efetivamente a incidência, a intensidade e a duração do delirium perioperatório são necessárias e poderão contribuir para um melhor prognóstico em curto e longo prazos.

Em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com 430 pacientes idosos submetidos a artroplastia de quadril, procurou-se demonstrar a eficácia do pré-tratamento com doses baixas de haloperidol (1,5 mg/dia) na profilaxia do delirium pós-operatório. Embora a incidência de delirium tenha sido equivalente nos dois grupos, o tratamento com haloperidol exerceu efeito benéfico sobre a intensidade e a duração dos episódios de delirium, abreviando também o tempo de permanência hospitalar⁵³.

Há evidências de que o tratamento da demência preexistente com inibidores das colinesterases pode reduzir a

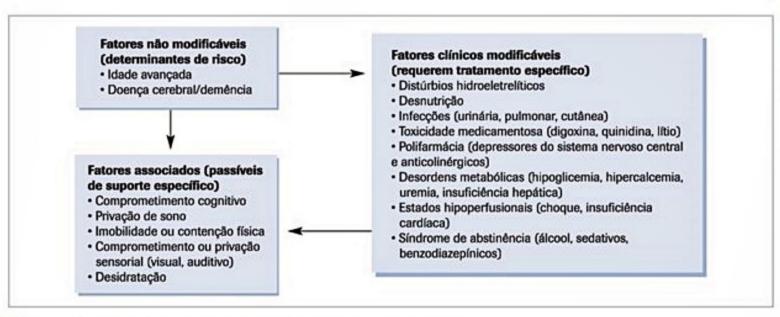


Figura 2. Pesquisa de fatores de risco e/ou modificáveis na prevenção do delirium.

incidência de delirium nessa subpopulação. Em pacientes idosos portadores de demência e hospitalizados por
causa de comorbidades clínicas, o uso da rivastigmina foi
associado, em análise retrospectiva, a uma relativa proteção contra a ocorrência de delirium⁴⁷. Em um estudo recente, Moretti et al.⁵⁴ demonstraram, por meio de estudo clínico controlado de 24 semanas de duração, que o
tratamento com rivastigmina se associou a uma menor
incidência de episódios de delirium, em uma amostra de
246 pacientes portadores de demência vascular, além de
abreviar a sua duração. Os autores discutem seus achados à luz da hipótese colinérgica das demências, sugerindo que a reposição colinérgica possa ser indicada, no futuro, como uma das abordagens terapêuticas do delirium.

Uma vez que a disfunção colinérgica participa da etiologia do delirium, questiona-se hoje se a reposição colinérgica poderia exercer efeito profilático também em pacientes não demenciados, incluindo-se nessa categoria os pacientes portadores de condições pré-demenciais (como o comprometimento cognitivo leve) e os indivíduos cognitivamente preservados. Contudo, essa possível indicação, embora plausível do ponto de vista biológico, ainda é objeto de estudo e não deve ser empregada antes da publicação de dados mais consistentes. Dois estudos controlados por placebo não demonstraram a superioridade da donepezila na prevenção do delirium pós-operatório39,55. A rivastigmina também foi utilizada na tentativa de redução de delirium no período pós-operatório, mas foi igualmente ineficaz40. Contudo, esses resultados negativos não podem ser totalmente extrapolados em razão da heterogeneidade de amostras, do estado cognitivo prévio e do tipo de intervenção cirúrgica realizada.

Prognóstico

Existe associação direta entre a ocorrência de delirium e o tempo de permanência hospitalar, além de maiores taxas de admissão em unidades de terapia intensiva (36 contra 13%)². Diferentes estudos abordaram a morbimortalidade do delirium. No acompanhamento de 6 meses após a alta hospitalar, os indivíduos que tiveram delirium apresentaram taxa de mortalidade duas vezes maior (26,4%) do que os respectivos controles⁴; além disso, mais da metade dos pacientes que tiveram delirium evoluíram com sinais de deterioração física, ou seja, o dobro do prejuízo evidenciado em pacientes sem tal antecedente, e maiores taxas de institucionalização após a alta (44%). Mesmo formas subsindrômicas do delirium podem ter implicações prognósticas semelhantes àquelas observadas em casos de delirium manifesto, com maior deterioração cognitiva e funcional, maior taxa de institucionalização após a alta e menor sobrevida⁵⁶.

Existem evidências inequívocas de uma deterioração cognitiva mais acelerada em indivíduos enfermos com delirium, mas as razões determinantes dessa evolução ainda se encontram no plano especulativo. Uma hipótese aceita é a de que os pacientes que apresentam delirium tendem a ser mais doentes do que os controles. O delirium seria então desencadeado ou potencializado pelas condições mórbidas subjacentes a essas doenças. Essa hipótese é consistente com o fato de que os estudos que comprovam a associação entre delirium e demência identificam também maiores índices de gravidade clínica, como fatores covariantes da ocorrência de delirium^{57,58}.

De fato, os pacientes com antecedentes de delirium são mais acometidos, na evolução, por doenças cardio-vasculares e neurológicas, além de condições associadas ao desenvolvimento de demência vascular¹⁴. Portanto, uma possível interpretação acerca do maior risco de evolução para demência a partir de um episódio de delirium baseia-se na sobreposição de fatores de risco. Por exemplo, a ocorrência de diabete melito, que é um fator de risco estabelecido para o delirium, também está associada ao desenvolvimento de alterações vasculares e, portanto, de doença cerebrovascular. Dessa forma, um mesmo fator está associado aos dois desfechos neurocognitivos^{59,60}.

Além disso, não se pode excluir a possibilidade de que a ocorrência de delirium possa provocar danos cerebrais,

os quais por sua vez estariam associados ao risco de demência. Há estudos, no entanto, que relatam ausência de associação significativa entre o tempo de duração do episódio de delirium e o grau de comprometimento cognitivo em pacientes criticamente enfermos acompanhados por 6 meses, o que sugere que a ocorrência do episódio de delirium per se, e não a sua magnitude, seja um forte fator preditivo da deterioração cognitiva na evolução em longo prazo.

Por outro lado, a ocorrência de delirium pode também sinalizar a existência de algum outro acometimento orgânico cerebral subjacente, até então indetectável, sustentando, portanto, a hipótese da existência de um ou mais processos patogênicos cerebrais comuns ao delirium e à demência. É nesse sentido que se suporta uma possível associação entre delirium e doença de Alzheimer, tendo como pressuposto teórico o envolvimento do sistema colinérgico 12,62.

Estudos realizados em nosso meio

Um estudo realizado no Instituto do Coração do HCFMUSP, com 220 pacientes com 60 anos ou mais submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, mostrou que os principais fatores de risco para a ocorrência de delirium, observado em 33,6% da amostra, foram: idade avançada, níveis séricos de ureia, índice cardiotorácico, hipertensão arterial, tabagismo, transfusão sanguínea intraoperatória, fibrilação atrial, pneumonia e balanço hematológico no pós-operatório63.

Em um estudo realizado na enfermaria geriátrica do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", em São Paulo, o delirium foi diagnosticado em 44,9% dos 396 pacientes avaliados, sendo essa estimativa superior àquela descrita na literatura, o que pode decorrer do fato de que a amostra estudada tinha idade média de 81,4 anos (semelhante nos grupos com e sem delirium), além de elevada proporção de pacientes com demência; de fato, 87% dos pacientes que apresentaram delirium eram portadores de quadros demenciais subjacentes. Nessa casuística, os pacientes com delirium apresentavam mais doenças comórbidas e também maior tempo de permanência hospitalar e maior mortalidade64.

Em uma casuística se 103 indivíduos idosos (65 anos ou mais) admitidos para tratamento cirúrgico de fraturas de fêmur no Instituto de Ortopedia e Traumatologia do HCFMUSP, o diagnóstico de delirium foi estabelecido em 30 pacientes (29,1%), com duração média de 10,2 dias ao longo da internação; desses, 13 (12,6%) apresentaram delirium incidente no período pós-operatório, e 17 (16,5%) já manifestavam sinais de delirium antes do ato cirúrgico. Nesse estudo, três pacientes não tiveram a causa provável do delirium identificada, 19 apresentavam uma única etiologia e 9 apresentavam múltiplas etiologias (em média, 3,1), sendo as mais frequentes: infecções (broncopneumonia, infecções do trato urinário e incisionais), medicamentos (antidepressivos, benzodiazepínicos e agentes antiparkinsonianos), distúrbios hidroeletrolíticos e fatores

ambientais ou sensoriais. Controlando-se para as possíveis variáveis de confusão, o fator que mais fortemente se associou à ocorrência de delirium foi a existência de comprometimento cognitivo (demencial) prévio65.

Em um estudo realizado no Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP, em colaboração com o Instituto de Ortopedia e Traumatologia da instituição e o Serviço de Ortopedia do Hospital Universitário da USP, demonstrou--se que indivíduos idosos, não demenciados, que desenvolveram um episódio de delirium no período perioperatório de artroplastias de quadril ou joelho tiveram um pior prognóstico cognitivo e uma maior incidência de demência na evolução em longo prazo66.

Considerações finais

Delirium é uma síndrome neurocomportamental decorrente, invariavelmente, de perturbações sistêmicas ou do sistema nervoso central. No contexto médico geral, a ocorrência de delirium está associada a uma maior incidência de complicações clínico-cirúrgicas, maior tempo de permanência hospitalar e pior recuperação funcional. Além disso, estudos prospectivos demonstraram uma associação significativa entre a ocorrência de delirium e o ulterior desenvolvimento de síndromes demenciais. Apesar de frequente, sobretudo entre pacientes mais idosos, ainda existe um importante subdiagnóstico dessa síndrome. É fundamental, portanto, que as equipes que prestam assistência a pacientes com esses perfis, tanto no âmbito clínico como cirúrgico, estejam capacitadas para reconhecer prontamente os casos de delirium, adotar as condutas pertinentes ao manejo agudo e encaminhar adequadamente o acompanhamento em médio e longo prazo.

Referências bibliográficas

- 1. Lipowski ZJ. Delirium: acute confusional states. New York: Oxford University Press; 1990. p.3-37.
- O'Keeffe S, Lavan J. The prognostic significance of delirium in older hospital patients. J Am Geriatr Soc. 1997;45:174-8.
- Dolan MM, Hawkes WG, Zimmerman SI, Morrison RS, Gruber-Baldini AL, Hebel JR, et al. Delirium on hospital admission in aged hip fracture patients: prediction of mortality and 2-year functional outcomes. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2000;55:M527-34.
- Levkoff SE, Evans DA, Liptzin B, Cleary PD, Lipsitz LA, Wetle TT, et al. Delirium: the occurrence and persistence of symptoms among elderly hospitalized patients. Arch Intern Med. 1992;152:334-40.
- Galanakis P, Bickel H, Gradinger R, von Gumppenberg S, Forstl H. Acute confusional state in the elderly following hip surgery: incidence, risk factors and complications. Int Geriatr Psychiatry. 2001;16:349-55
- Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. J Am Geriatr Soc. 2001;49(5):516-22.
- Lundström M, Edlund A, Bucht G, Karlsson S, Gustafson Y. Dementia after delirium in patients with femoral neck fractures. J Am Geriatr Soc. 2003;51:1002-6.
- Edelstein DM, Aharonoff GB, Karp A, Capla EL, Zuckerman JD. Effect of postoperative delirium on outcome after hip fracture. Clin Orthop. 2004;422:195-200.
- Schor JD, Levkoff SE, Lipsitz LA, Reilly CH, Cleary PD, Rowe JW, et al. Risk factors for delirium in hospitalized elderly. JAMA. 1992;267:827-31.
- 10. Rockwood K, Cosway S, Carver D, Jarrett P, Stadnyk K, Fisk J. The risk of demen-
- tia and death after delirium. Age Ageing. 1999;28:551-6. 11. Rahkonen T, Luukkainen-Markkula R, Paanila S, Sivenius J, Sulkava R. Delirium episode as a sign of undetected dementia among community dwelling elderly subjects: a 2 year follow up study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;69:519-21.
- Wacker P, Nunes PV, Forlenza OV. Delirium e demência no idoso: existem fatores de risco comum? Rev Psiquiatr Clin. 2005;32(3):113-8.
- 13. Trzepacz PT, Francis J. Low serum albunim and risk of delirium. Am J Psychiatry. 1990;147:675.

- Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. Intensive Care Med. 2001;27:1297-304.
- Santana Santos F, Wahlund LO, Varli F, Tadeu Velasco I, Eriksdotter Jonhagen M. Incidence, clinical features and subtypes of delirium in elderly patients treated for hip fractures. Dement Geriatr Cogn Disord. 2005;20:231-7.
- Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowick M, Primeau F, Elie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptons in older medical inpatients. Arch Intern Med. 2001;161:1099-105.
- Gruber-Baldini AL, Zimmerman S, Morrison S, Grattan LM, Hebel JR, Dolan MM, et al. Cognitive impairment in hip fracture patients: timing of detection and longitudinal follow-up. J Am Geriatr Soc. 2003;51:1227-36.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4.ed. Washington: APA; 1994.
- Engel G, Romano J. Delirium, a syndrome of cerebral insufficiency. J Chronic Dis. 1959:9:260-77.
- Brown TM. Basic mechanisms in the pathogenesis of delirium. In: Stoudemire A, Fogel B, Greenberg D (eds.). Psychiatric care of the medical patients. New York: Oxford University Press; 2000. p.571-80.
- Flacker JM, Cummings V, Mach JR, Bettin K, Kiely DK, Wei J. The associations of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. Am J Geriatr Psychiatry. 1998;134:31-41.
- Tune LE, Egeli S. Acetylcholine and delirium. Dement Geriatr Cogn Disord. 1999;10:342-4.
- Flacker JM, Lipsitz LA. Neural mechanisms of delirium: current hypotheses and evolving concepts. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1999;54(7):B275.
- Liptzin B, Levkoff SE. An empirical study of delirium subtypes. Br J Psychiatry. 1992:161:843-5.
- Organização Mundial da Saúde. Classificação de transtornos mentais e de comportamento. 10. ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.
- Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12:65-79.
- Inouye SK, van Dyck C, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. Ann Intern Med. 1990;113:941-8.
- Fabbri RM, Moreira MA, Garrido R, Almeida OP. Validity and reliability of the Portuguese version of the confusion assessment method (CAM) for the detection of delirium in the elderly. Arq Neuropsiquiatr. 2001;59(2A):175-9.
- McCusker J, Cole M, Dendukuri N, Belzile E, Primeau F. Delirium in older medical inpatients and subsequent cognitive and functional status: a prospective study. Can Med Assoc J. 2001;165:575-83.
- Flaberty JH, Tariq SH, Raghavan S, Bakshi S, Moinuddin A, Morley JE. A model for managing delirious older inpatients. JAGS. 2003;51:1031-5.
- Barber JM. Pharmacologic management of integrative brain failure. Critical Care Nurs Q. 2003;26:192-207.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. Am J Psychiatry. 1999;156(5 Suppl):1-20.
- Horikawa N, Yamazaki T, Miyamoto K, Kurosawa A, Oiso H, Matsumoto F, et al. Treatment for delirium with risperidone: results of a prospective open trial with 10 patients. Gen Hosp Psychiatry. 2003;25:289-92.
- Boettger S, Breitbart W. Atypical antipsychotics in the management delirium: a review of the empirical literature. Palliat Supp Care. 2005;3:227-38.
- Tahir TA, Eeles E, Karapareddy V, Muthuvelu P, Chapple S, Phillips B, et al. A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium. J Psychosom Res. 2010;69(5):485-90.
- Manceton B, Manceton N, Srisurapanont M, Chittawatanarat K. Quetiapine versus haloperidol in the treatment of delirium: a double-blind, randomized, controlled trial. Drug Des Devel Ther. 2013;7:657-67.
- Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, Riker RR, Hill NS, et al. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Crit Care Med. 2010;38(2):419-27.
- van Eijk MM, Roes KC, Honing ML, Kuiper MA, Karakus A, van der Jagt M, et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration and mortality in critically ill patients: a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. Lancet. 2010;376(9755):1829-37.
- Marcantonio ER, Palihnich K, Appleton P, Davis RB. Pilot randomized trial of donepezil hydrochloride for delirium after hip fracture. J Am Geriatr Soc. 2011;59(Suppl 2):S282-8.
- Zaslavsky A, Haile M, Kline R, Iospa A, Frempong-Boadu A, Bekker A. Rivastigmine in the treatment of postoperative delirium: a pilot clinical trial. Int J Geriatr Psychiatry. 2012;27(9):986-8.

- Noyan MA, Elbi H, Aksu H. Donepezil for anticholinergic drug intoxication: a case report. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2003;27(5):885-7.
- Richardson W. A picturesque reversal of antimuscarinic delirium. J Emerg Med. 2004;26(4):463.
- Fischer PMD. Successful treatment of nonanticholinergic delirium with a cholinesterase inhibitor. J Clin Psychopharmacol. 2001;21(1):118.
- Slatkin N, Rhiner M. Treatment of opioid-induced delirium with acetylcholinesterase inhibitors: a case report. J Pain Symptom Manage. 2004;27(3):268-73.
- Hori K, Tominaga I, Inada T, Oda T, Hirai S, Hori I et al. Donepezil-responsive alcohol-related prolonged delirium. Psychiatry Clin Neurosci. 2003;57(6):603-4.
- Van den Bliek, Maas HA. Successful treatment of three elderly patients suffering from prolonged delirium using the cholinesterase inhibitor rivastigmine. Ned Tijdschr Geneeskd. 2004;148(43):2149.
- Dautzenberg PL, Mulder LJ, Olde Rikkert MG, Wouters CJ, Loonen AJ. Delirium in elderly hospitalised patients: protective effects of chronic rivastigmine usage. Int J Geriatr Psychiatry. 2004;19(7):641-4.
- Wengel SP, Burke WJ, Roccaforte WH. Donepezil for postoperative delirium associated with Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc. 1999;47(3):379-80.
- Kobayashi K, Higashima M, Mutou K, Kidani T, Tachibana O, Yamashita J, et al. Severe delirium due to basal forebrain vascular lesion and efficacy of donepezil. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2004;28(7):1189-94.
- Kaufer DI, Catt KE, Lopez OL, DeKosky ST. Dementia with Lewy bodies: response of delirium-like features to donepezil. Neurology. 1998;51(5):1512.
- Dautzenberg PL, Wouters CJ, Oudejans I, Samson MM. Rivastigmine in prevention of delirium in a 65 years old man with Parkinson's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 2003;18(6):555-6.
- Cole MG, Primeau F, McCusker J. Effectiveness of interventions to prevent delirium in hospitalized patients: a systematic review. Can Med Ass J. 1996;155(9):1263-8.
- Kalisvaart KJ, Jonghe JFM, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TCG, Burger BJ, et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. JAGS. 2005;53:1658-66.
- Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cattaruzza T, Cazzato G. Cholinesterase inhibition as a possible therapy for delirium in vascular dementia: a controlled, open 24-month study of 246 patients. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2004;19(6):333-
- Liptzin B, Laki A, Garb JL, Fingeroth R, Krushell R. Donepezil in the prevention and treatment of post-surgical delirium. Am J Geriatr Psychiatry. 2005;13(12):1100-6
- Cole M, McCusker J, Dendukuri N, Han L. The prognostic significance of subsyndromal delirium in elderly medical inpatients. J Am Geriatr Soc. 2003;51:754-60.
- Rahkonen T, Eloniemi-Sulkava U, Halonen P, Verkkoniemi A, Niinisto L, Notkola IL. Delirium in the non-demented oldest old in the general population: risk factors and prognosis. Int J Geriatr Psychiatry. 2001;16(4):415-21.
- Jackson JC, Gordon SM, Hart RP, Hopkins RO, Ely EW. The association between delirium and cognitive decline: a review of the empirical literature. Neuropsychol Rev. 2004;14:87-98.
- McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M. Environmental risk factors for delirium in hospitalized older people. J Am Geriatr Soc. 2001;49:1327-34.
- Lopez OL, Jagust WJ, Dekosky ST, Becker JT, Fitzpatrick A, Dulberg C, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. Arch Neurol. 2003;60:1385-9.
- Jackson JC, Hart RP, Gordon SM, Shintani A, Truman B, May L, et al. Six-month neuropsychological outcome of medical intensive care patients. Crit Care Med. 2003;31:1226-34.
- Gibson GE, Blass JP, Huang HM, Freeman GB. The cellular basis of delirium and its relevance to age-related disorders including Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr. 1991;3:373-95.
- Santos FS, Velasco IT, Junior RF. Risk factors for delirium in the elderly after coronary artery bypass graft surgery. Int Psychogeriatr. 2004;16(2):175-93.
- Ventura MM, Giannatasio FC. Delirium. In: Bottino CMC, Laks J, Blay SL (eds.). Demència e transtornos cognitivos em idosos. Rio de Janeiro; Guanabara Koogan. 2006; p.153-72.
- Furlaneto ME, Garcez-Leme LE. Delirium in elderly individuals with hip fracture: causes, incidence, prevalence, and risk factors. Clinics. 2006;61(1):35-40.
- Wacker P, Nunes PV, Cabrita H, Forlenza OV. Post-operative delirium is associated with poor cognitive outcome and dementia. Dement Geriatr Cogn Disord. 2006;21:221-7.

Critérios	Características
Critério 1	 Início agudo e flutuação no curso Há evidência de uma alteração aguda do estado mental do paciente em relação ao nível de base? O comportamento alterado flutua ao longo do dia, ou a gravidade aumenta e diminui?
Critério 2	Desatenção 2A. O paciente teve dificuldade de focalizar sua atenção, por exemplo, distraiu-se facilmente ou teve dificuldade de acompanhar o que estava sendo dito? () Ausente em todo o momento da entrevista () Presente em algum momento da entrevista, porém de forma leve () Presente em algum momento da entrevista, de forma marcante () Incerto 2B. Se presente ou anormal, este comportamento variou durante a entrevista, isto é, tendeu a surgir e desaparecer ou aumentar e diminuir de gravidade? () Sim () Não () Incerto () Não aplicável 2C. Se presente ou anormal, descreva o comportamento:
Critério 3	3. Pensamento desorganizado () O pensamento do paciente estava desorganizado ou incoerente, como: discurso sem sentido, conversação irrelevante, fluxo vago ou ilógico de ideias, mudanças imprevistas de assunto?
Critério 4	4. Alteração do nível de consciência Como você caracterizaria o nível de consciência do paciente? Normal: () Alerta Anormal: () Hiperalerta (vigilante, hiperativo, excessivamente sensível a estímulos do ambiente) () Letárgico (sonolento, porém fácil de acordar) () Estupor (difícil de acordar) () Coma (não se consegue acordar o paciente) () Incerto
Outros critérios	 5. Desorientação () O paciente ficou desorientado durante a entrevista, por exemplo, pensando que estava em outro lugar que não o hospital, que estava no leito errado ou com noção errada da hora do dia? 6. Distúrbio (prejuízo) da memória () O paciente apresentou problemas de memória durante a entrevista, como incapacidade de se lembrar de eventos do hospital ou dificuldade para se lembrar de instruções? 7. Distúrbios de percepção () O paciente apresentou sinais de distúrbios de percepção, como alucinações, ilusões ou interpretações errôneas (pensando que algum objeto fixo se movimentava)? 8. Agitação psicomotora/retardo psicomotor () Durante a entrevista, o paciente apresentou aumento anormal da atividade motora, como agitação, beliscar de cobertas, tamborilar com os dedos ou mudança súbita e frequente de posição? () Durante a entrevista, o paciente apresentou diminuição anormal da atividade motora, como letargia, olhar fixo no vazio, permanência na mesma posição por longo tempo ou lentidão exagerada de movimentos? 9. Alteração do ciclo sono-vigília () O paciente apresentou sinais de alteração do ciclo sono-vigília, como sonolência diurna excessiva e insônia noturna?

Emergências Psiquiátricas

Daniel Kawakami Taís Michele Minatogawa-Chang Edson Shiguemi Hirata Chei Tung Teng

SUMÁRIO

Introdução, 647

Serviços de emergências psiquiátricas no Brasil, 647

Triagem psiquiátrica, 648

Suicídio e tentativa de suicídio, 648

Fatores de risco, 649

Avaliação de paciente com tentativa de suicídio, 650

Agitação psicomotora e agressividade, 652

Abordagem de pacientes agitados e agressivos, 654 Tratamento farmacológico, 655

Álcool e drogas, 656

Intoxicação aguda por álcool, 656

Síndrome de abstinência do álcool, 657

Delirium tremens, 658

Síndrome de Wernicke-Korsakoff, 658

Intoxicação e abstinência de opiáceos, 659

Intoxicação por cocaína, 659

Transtornos psiquiátricos e doenças clínicas em serviços de emergência, 659

Transtornos psiquiátricos que provocam sintomas físicos, 659 Distúrbios psíquicos que coexistem com doenças orgânicas, 660

Sintomas psiquiátricos decorrentes de doença orgânica, 660

Considerações finais, 660

Referências bibliográficas, 660

Introdução

Emergência psiquiátrica é uma situação na qual há alteração do comportamento ou do estado mental, percebida por alguém (não necessariamente pelo próprio afetado), que pode culminar rapidamente em uma situação catastrófica. Ou seja, há risco iminente à integridade física ou psíquica do paciente ou de outras pessoas.

A definição de emergência psiquiátrica difere um pouco das outras emergências médicas, na medida em que o perigo de risco à sociedade também é levado em conta¹. A gravidade de uma emergência psiquiátrica pode variar de acordo com as condições de suporte psicossocial e o grau de percepção da situação pelos envolvidos (paciente, familiares, acompanhantes próximos ou representantes da comunidade, policiais ou Serviço de Aten-

dimento Móvel de Urgência [SAMU]). Por exemplo, um paciente com ideação suicida pode estar em uma situação de emergência psiquiátrica se não tiver uma estrutura familiar que promova vigilância contínua. Por outro lado, tal situação não é considerada uma emergência se houver essa estrutura disponível.

Assim, uma emergência psiquiátrica só fica explícita se alguém, que pode ser o paciente, um parente ou um membro desconhecido da comunidade, percebe que a situação é grave e potencialmente catastrófica. Diversas situações que poderiam ser consideradas como emergências psiquiátricas podem ser descaracterizadas pela presença de fatores que reduzem imediatamente o risco, como a intervenção de algum profissional de saúde mental que já vinha atendendo o indivíduo na situação de crise. Uma emergência psiquiátrica possui caráter subjetivo, não programado, com abordagem anterior ausente ou insuficiente, com apoio sociofamiliar ou profissional falho ou conflituoso. Pacientes com transtornos mentais agudos frequentemente não possuem crítica de sua doença, colocando-se em condições limitadas para cooperar com o seu tratamento. Dessa maneira, algumas vezes são necessárias medidas que restrinjam sua liberdade pessoal para resguardar seu bem-estar físico e psicossocial.

Serviços de emergências psiquiátricas no Brasil

No Brasil, assim como em vários países do mundo, o número de pacientes que procuram as emergências psiquiátricas vem crescendo^{2,3} e em relação a serviços de emergência em geral estima-se que 3% de todos os casos que procuram atendimento de emergência no país sejam de casos psiquiátricos⁴. Esse fenômeno vem ocorrendo em razão de mudanças marcantes nas políticas de saúde mental, que desestimulam internações prolongadas e buscam soluções de tratamento que promovam maior integração do paciente psiquiátrico na comunidade. A diminuição de leitos hospitalares promoveu uma demanda maior por serviços de emergência psiquiátrica, quando outros serviços de saúde mental (ambulatórios e centros de atenção psicossocial) não estavam dis-

poníveis em quantidade suficiente para absorver essa demanda⁵.

Recentemente, o governo brasileiro vem incentivando a criação de leitos hospitalares em hospitais gerais do Sistema Único de Saúde (SUS), por meio de programas de incentivo financeiro para os hospitais que realizarem a implantação dessas enfermarias⁶. No entanto, trata-se, no momento, de uma iniciativa recente e ainda incipiente.

A escassez de recursos ambulatoriais no SUS provoca uma sobrecarga nos serviços de emergência psiquiatrica (SEP). Frequentemente, casos que não se configuram
como emergências procuram esses serviços por conta de
sua natureza de funcionamento durante 24 horas por dia.
Dessa maneira, muitos casos ambulatoriais de baixa
complexidade acabam sendo inicialmente avaliados por
psiquiatras de serviços de emergência, que se veem muitas vezes com o dilema de iniciar o tratamento medicamentoso de um paciente que não realizará acompanhamento com ele, encaminhando então o paciente para
acompanhamento ambulatorial pelo SUS. Atualmente,
não há consenso se um SEP deve providenciar um diagnóstico definitivo e início de tratamento ou se apenas deve se
limitar ao manejo agudo da emergência psiquiátrica⁷.

Assim, a maior procura por atendimentos nesses serviços sobrecarrega cada vez mais o ambiente já frenético de um serviço de emergências médicas, em que decisões necessitam ser rápidas e inicialmente baseadas mais em diagnósticos sindrômicos.

As síndromes psiquiátricas mais comuns atendidas em serviços de emergências médicas estão associadas aos diagnósticos de depressão, transtornos de ansiedade e de adaptação, transtornos psicóticos, quadros orgânicos e transtornos relacionados ao uso de substâncias. No entanto, as emergências psiquiátricas podem se apresentar na forma de quadros inespecíficos, como agitação psicomotora, agressividade e risco significativo de suicídio. Este capítulo abordará os principais quadros relacionados às emergências psiquiátricas, em especial suicídio e tentativa de suicídio, agitação psicomotora, agressividade e emergências comportamentais relacionadas ao uso de álcool e outras drogas.

Triagem psiquiátrica

Uma realidade recente nos serviços de emergência médica do Brasil são as triagens realizadas por equipe de enfermagem que visam determinar de modo rápido a natureza e a urgência da condição clínica do paciente. Essa informação é usada para a ordenação de prioridade de atendimento onde muitos pacientes precisam ser atendidos.

De modo semelhante, na Austrália, os objetivos da triagem psiquiátrica são a identificação e o tratamento mais rápido possível dos fatores que podem ameaçar a segurança e o bem-estar imediatos do paciente, de terceiros e do corpo clínico do serviço de emergência. Em primeiro lugar, prioriza-se a segurança, seguida pelo manejo comportamental e da agitação e, finalmente, pela definição do diagnóstico. A elaboração de um diagnósti-

co definitivo não deve atrasar o manejo agudo da situação⁸.

A despeito disso, a triagem pode embasar o início de um plano terapêutico para as necessidades do paciente (Quadro 1). Assim como em outras formas de triagem, começa-se com uma visão geral rápida do caso do paciente para verificar a queixa principal, como pensamentos suicidas, alucinações ou ansiedade extrema.

Essas informações ajudam o entrevistador a determinar qual é o problema do paciente e a tomar uma decisão sobre a gravidade, priorizando ou não o atendimento do paciente. As emergências psiquiátricas podem parecer menos evidentes do que as vistas em outras especialidades. Assim, um paciente que apresente um infarto do miocárdio é claramente uma emergência médica, entretanto, um quadro de ansiedade pode ou não necessitar de uma intervenção medicamentosa imediata, e a decisão será baseada na avaliação do entrevistador.

Suicídio e tentativa de suicídio

O suicídio é um comportamento extremamente complexo, multifatorial em sua natureza e, especialmente, um grave problema de saúde pública. No mundo, aproximadamente 900 mil pessoas morrem por suicídio anualmente, o que corresponde a uma morte a cada 40 segundos. Segundo projeções da Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se em 1,5 milhão o número de casos de suicídio em 2020¹⁰. Como o número de tentativas de suicídio é cerca de 10 a 20 vezes superior ao de suicídios, estima-se para 2020, 15 a 30 milhões de casos de tentativas de suicídio¹⁰.

O Brasil ocupa a décima posição¹¹ em números absolutos de casos de suicídio por ano e a 72ª posição no

Categoria da triagem	Descrição do paciente		
Categoria 2 - Emergência	O paciente está violento, agressivo, com comportamento suicida, oferecendo risco para si e/ou outros e/ ou está escoltado pela polícia		
Categoria 3 - Urgente	O paciente está muito agitado ou psicótico, com risco de ficar agressivo e é um perigo para si e/ou outros e/ou está passando por uma situação de crise e está muito ansioso		
Categoria 4 - Semiurgente	O paciente semiurgente com um transtorno mental ou problema prévio pode estar com um agente de suporte acompanhando-o (enfermeira de saúde mental comunitária, assistente social)		
Categoria 5 - Não urgente	Paciente com antecedente de transtorno mental crônico ou problema não agudo, sem agentes de suporte presentes		

mundo em termos de coeficiente de mortalidade por suicídio (5,1 casos para 100 mil habitantes)¹¹⁻¹³. A cada dia aproximadamente 27 suicídios ocorrem no Brasil, e nos últimos 20 anos houve aumento nas taxas de suicídio em nosso país.

Um levantamento realizado pelo Ministério da Saúde mostra que a taxa de suicídio vem gradativamente aumentando, e no período de 2000 a 2011 passou de 4 casos para 5,1 casos por 100 mil habitantes¹³. Esse aumento ocorreu principalmente na faixa etária jovem. Enquanto a taxa geral de suicídio cresceu 30% nos últimos 25 anos, a faixa etária de 15 a 24 anos apresentou crescimento de 1.900%¹⁴. Dados da OMS mostram que o suicídio está entre as três principais causas de mortes entre adolescentes/adultos jovens (15 a 34 anos)^{10,15}.

No Brasil, por conta de sua heterogeneidade cultural, há grande variação nas taxas de suicídio, sendo o o Rio Grande do Sul o estado com maior taxa, com 9,7, e o menor, o Rio de Janeiro, com 2,7 casos por 100 mil habitantes.

A taxa nacional é relativamente baixa (5,1/100 mil habitantes) comparando-se à média mundial de 11,6 suicídios por 100 mil habitantes. No entanto, trata-se de problema grave, pois cada ocorrência provoca intenso impacto emocional e social em pelo menos seis pessoas próximas¹⁰. Diante da gravidade do impacto social, programas de prevenção devem ser elaborados e colocados em execução.

Considerando que a maioria dos casos é passível de prevenção e que 1 mês antes de praticar o ato suicida 50% das pessoas têm contato com um médico¹⁶, a introdução de medidas preventivas pode reduzir significativamente o risco de suicídio. Neste texto, serão abordados especialmente os fatores de risco e condutas em relação aos pacientes com risco de suicídio.

Para uma compreensão mais precisa do texto, os termos suicídio e tentativa de suicídio serão utilizados de acordo com as seguintes definições:

- Suicídio: morte provocada pela própria pessoa em decorrência de um ato deliberado em que fica evidente a intenção de morrer.
- Tentativa de suicídio: todo ato não fatal praticado deliberadamente com a intenção de causar morte a si mesmo.

Fatores de risco

Inúmeros fatores de risco e de proteção têm sido identificados. Cada um deles apresenta um grau diferente de gravidade e varia segundo o contexto e a pessoa. O acúmulo de vários fatores de risco e exposição prolongada têm maior importância na determinação do comportamento suicida que fatores isolados e de curta duração. O conhecimento desses fatores de risco e de proteção é fundamental para que o médico possa elaborar uma proposta de tratamento para o paciente.

O risco de suicídio é maior entre parentes próximos, sugerindo um componente hereditário em tal ato. A concordância entre gêmeos monozigóticos para casos de suicídios é de 23%, enquanto entre gêmeos dizigóticos essa porcentagem é muito menor, de 0,13%¹⁷.

Em relação ao sexo, o suicídio é de duas a três vezes mais frequente em homens⁷. Entretanto, as tentativas de suicídio são duas a três vezes mais frequentes em mulheres. Os homens, quando tentam suicídio, recorrem a métodos mais violentos e letais, como arma de fogo e enforcamento, e tendem a apresentar forte intenção de morrer. As mulheres, por sua vez, tentam suicídio para aliviar um sofrimento e tendem a recorrer à ingestão de medicamentos e venenos.

Em idosos, a taxa de suicídio é seis a oito vezes maior que nos jovens. Nos Estados Unidos, enquanto os idosos representam 12% da população, eles respondem por 19% dos casos de suicídio 16. O idoso não costuma dar aviso de seus planos, é mais determinado a morrer e recorre a métodos de maior letalidade. Apesar de haver um crescimento menor da taxa de suicídios nos idosos (de 19% comparado a 30% na população mais jovem) 18, a relação entre tentativa de suicídio e suicídio em jovens é de 200:1, ao passo que em idosos essa relação é de 4:119.

Em jovens, além de fatores como impulsividade, uso de álcool e drogas, transtorno mental, conflitos, instabilidade familiar e eventos estressantes, uma subpopulação que necessita de especial atenção é a de adolescentes com gravidez não planejada. Apenas a gravidez desejada, além de ter filhos pequenos, é que oferece proteção ao risco de suicídio. O recente aumento de suicídios em adultos jovens parece estar mais relacionado a questões sociais e psicológicas da atualidade do que a um transtorno mental reconhecido.

Em relação ao estado civil, os viúvos têm maior risco, seguidos pelos divorciados, separados e solteiros, sendo menor entre os casados²⁰. Outros fatores sociodemográficos que aumentam o risco de suicídio são: perda de parentes ou amigos próximos, crise financeira, desemprego e isolamento social. Por sua vez, suporte social e familiar adequados, bem como a religiosidade, são fatores protetores de suicídio²¹.

Algumas profissões estão associadas a maior risco de suicídio, como dentistas, médicos e enfermeiros. Não são claros os fatores que aumentam o risco nessas profissões. Aspectos da personalidade, estresse, condições de trabalho ou acesso a medicamentos, no caso de profissionais da saúde, podem contribuir para aumentar o risco.

A presença de um transtorno mental é o principal fator de risco de suicídio. Na maioria dos casos, os pacientes apresentavam algum transtorno psiquiátrico, sobretudo depressão, alcoolismo e transtorno de personalidade.

Depressão é o transtorno psiquiátrico mais frequentemente encontrado em pacientes que cometem suicídio. A presença de depressão maior aumenta em vinte vezes o risco de suicídio¹⁹. Os pacientes deprimidos com maior risco são aqueles que, além de manifestar ideação suicida, apresentam sintomas psicóticos, ansiedade intensa, ataques de pânico, desesperança grave e história prévia de tentativas de suicídio. O uso de álcool e outras drogas aumenta em cinco a vinte vezes o risco de suicídio¹⁷. Como um importante fator precipitante do ato suicida, há indícios de consumo prévio de bebida alcoólica em aproximadamente 50% dos casos.

Quadros de esquizofrenia ou outros transtornos psicóticos aumentam em oito a quatorze vezes o risco de suicídio¹⁷. Os casos em esquizofrênicos ocorrem em indivíduos mais jovens e os métodos frequentemente são violentos.

Os transtornos de personalidade, em especial o borderline, o antissocial e o impulsivo, são também importantes fatores de risco de suicídio. Outros transtornos como os de ansiedade (risco aumentado em seis a dez vezes) e os alimentares também estão associados com maior risco.

Inúmeras doenças físicas, como aids, acidente vascular cerebral, câncer, lesão de medula espinhal, insuficiência renal, esclerose múltipla, doenças crônicas, entre outras, aumentam o risco de suicídio. Geralmente, são os fatores associados à doença física os responsáveis pelo aumento do risco. Entre eles, podem ser citados: incapacitação, dor, dependência, estigma, isolamento social, depressão e outros transtornos mentais, perda de visão e de audição.

A história prévia de tentativa de suicídio é um dos mais importantes fatores, aumentando o risco de suicídio em quarenta vezes²². Embora o risco persista por mais de 20 anos, ele é maior 3 a 6 meses após a tentativa de suicídio, e após 5 a 9 anos até 13% dos indivíduos cometem suicídio²³. De acordo com o método usado, a tentativa de suicídio pode ser classificada como violenta (p. ex., enforcamento, arma de fogo etc.) e não violenta (p. ex., ingestão excessiva de drogas). Quanto à gravidade, a tentativa de suicídio pode ser classificada como grave quando necessita de hospitalização. Aproximadamente 10% das tentativas de suicídio são consideradas graves.

O acesso a meios letais, como arma de fogo, embora não reduza a intencionalidade do indivíduo de tentar o suicídio, aumenta a possibilidade de obter êxito, pois do contrário a pessoa poderia ter recorrido a meios menos letais e ter sobrevivido.

Ter um familiar, especialmente os de primeiro grau, que tenha se suicidado aumenta o risco de suicídio em 4,5 vezes, influenciado por fatores hereditários e ambientais.

Outros fatores que têm sido associados a aumento do risco de suicídio são: história de abuso físico ou sexual na infância, além de episódios repetitivos e crônicos de agressões e violência física e emocional no ambiente familiar.

O Quadro 2 ilustra os fatores que aumentam o risco de suicídio e que podem auxiliar o médico na avaliação de um paciente.

Nos textos que abordam o tema suicídio, geralmente são relatadas inúmeras diferenças entre os perfis de pessoas que tentam suicídio e daqueles que efetivamente se suicidam. Por exemplo, as pessoas que se suicidam são mais frequentemente do sexo masculino, idosos, com diagnóstico de depressão. Por sua vez, as tentativas de suicídio são mais frequentes em pessoas jovens, do sexo fe-

Quadro 2. Fatores de risco de suicídio

Ideias de suicídio, planejamento detalhado, comportamento de despedida

Antecedente de tentativa de suicídio

Presença de transtomos mentais e físicos

- Depressão
- Alcoolismo
- Transtornos de ansiedade
- Psicoses como esquizofrenia
- Transtomos de personalidade tipo impulsiva, borderline
- Doenças físicas, em especial as graves, crônicas e incapacitantes

Fatores sociais e demográficos

- Sexo masculino
- Idoso
- Viúvo ou divorciado
- Ausência de suporte familiar e social (p. ex., morar sozinho)
- Perdas recentes de pessoas próximas
- Crise financeira, desemprego
- Disponibilidade de acesso a meios letais como armas

História familiar de suicídio

minino, com transtorno de personalidade tipo borderline ou histriônico.

É importante advertir que se basear apenas nessas diferenças para adotar medidas preventivas pode expor um paciente a riscos, pois o médico pode dar menos atenção àqueles casos com perfil de tentativa de suicídio. É importante realizar avaliação clínica detalhada, analisar os fatores de risco e de proteção de cada caso, para em seguida formular a melhor estratégia terapêutica e de prevenção. Todos os pacientes psiquiátricos devem ser rotineiramente questionados sobre ideação suicida como parte da consulta¹.

Avaliação de paciente com tentativa de suicídio

Aproximadamente 50% das pessoas que se suicidam morrem na primeira tentativa²². Considerando que a maioria dos casos de suicídio é passível de prevenção, a medida mais importante é evitar que o paciente tente o suicídio.

Em primeiro lugar, é fundamental não menosprezar as pessoas que falam em suicídio, pois a maioria das pessoas que cometem o ato dá indicação prévia de sua intenção. Em segundo lugar, quando o paciente expressa ideias suicidas, não se deve julgar que só os que têm convicção total no suicídio oferecem riscos. Na realidade, antes de cometer suicídio a maioria dos pacientes tem um certo grau de ambivalência em suas intenções. Portanto, uma vez que o paciente tenha expressado direta ou indiretamente a intenção de morrer, o profissional de saúde deve dar atenção especial, investigar os fatores de risco e promover as intervenções necessárias para evitar que ocorra uma tentativa de suicídio.

Quando o médico está diante de um paciente que tentou o suicídio, a abordagem deve ser mais cuidadosa e detalhista, pois o risco de uma nova tentativa é ainda maior. Nesses casos, o objetivo central da avaliação clínica é determinar o risco de suicídio, a necessidade ou não de internação e definir a estratégia terapêutica.

A tentativa de suicídio é um problema de difícil manejo, que frequentemente provoca nos médicos e profissionais de saúde irritação e sentimento de rejeição ao paciente, podendo até surgir involuntariamente pensamentos ou mesmo desejos de que o paciente tivesse morrido.

Embora a tentativa de suicídio seja considerada uma manifestação de intenso sofrimento, quando o método usado é de baixa letalidade, frequentemente os profissionais de saúde não veem a situação como séria e tendem a achar que foi um recurso que o paciente usou para chamar a atenção e manipular as pessoas. É comum os profissionais de saúde pensarem que quem quer mesmo se matar consegue. Trata-se de um erro grave, pois os dados epidemiológicos revelam que, dos casos registrados de suicídio, aproximadamente 50% não morreram em uma tentativa anterior24. Inúmeros fatores contribuem para que um paciente não atinja seu objetivo de se suicidar. Por exemplo, o paciente pode não saber que uma determinada quantidade de um medicamento ingerido não levaria à morte. Portanto, toda tentativa de suicídio deve ser vista como um evento grave que necessita de uma avaliação clínica detalhada.

Desde o primeiro contato, é importante o médico estabelecer uma relação de confiança, de respeito mútuo e obter a colaboração do paciente, que se encontra muito frágil. Nesse contexto de relacionamento terapêutico, o médico deve pesquisar a motivação e a situação que levou o paciente a tentar o suicídio. Deve-se avaliar como foi a tentativa, o método, a intencionalidade, a circunstância, os fatores desencadeantes como eventos estressantes, o suporte social, os aspectos da personalidade como impulsividade, instabilidade do humor, e a presença de doença psiquiátrica, sobretudo depressão e alcoolismo.

A avaliação da intenção suicida deve ser feita inicialmente por meio de uma abordagem ampla, com perguntas gerais. Se o paciente não comentar de modo espontâneo sobre suicídio, deve-se perguntar objetivamente se tem ideias ou intenções suicidas. Os profissionais de saúde muitas vezes temem fazer perguntas diretas e objetivas sobre suicídio com receio de que poderia induzir ao ato. Trata-se de um receio que não tem fundamento, pois se a pergunta for feita de forma sensata, e tranquila, o vínculo com o paciente pode até mesmo melhorar, pois ele se sentirá acolhido.

O médico deve entrevistar tanto o paciente quanto os familiares e pesquisar indicadores que sugiram risco alto de suicídio. Não existe uma fórmula exata que indique se o paciente irá ou não se suicidar, mas identificando-se os fatores de risco e mediante determinadas intervenções é possível reduzir significativamente as chances de um paciente vir a se suicidar.

A equipe de saúde deve adotar todas as medidas necessárias para evitar que o paciente cometa suicídio. Em situações em que o risco é baixo, existe cooperação do paciente e o suporte familiar é bom, o médico pode optar pelo tratamento ambulatorial. Nesses casos, o médico deve obter o consentimento do paciente para informar aos familiares sobre sua situação clínica e os cuidados de que necessita. Além disso, é importante realizar um contrato com o paciente, em que ele se comprometa a não tentar o suicídio e a informar os familiares sempre que surgirem ideias ou desejos suicidas. O paciente e os familiares devem ter à disposição meios rápidos e eficientes de entrar em contato com o médico e o hospital. Os familiares devem continuar monitorando o paciente de acordo com o grau de risco de suicídio e, consequentemente, da intensidade do tratamento programado.

Nos casos mais graves, quando o risco é alto, a opção deve ser pela internação. Ela protege o paciente, diminuindo o risco de suicídio, e possibilita o início rápido do tratamento. O médico deve esclarecer detalhadamente ao paciente os motivos da internação e obter o seu consentimento. Se o paciente não concordar e houver risco iminente de suicídio, a internação deve ser realizada de modo involuntário. Nesse caso, deve-se obter o consentimento dos familiares e comunicar o Ministério Público.

A internação domiciliar é uma alternativa intermediária entre a internação hospitalar e o tratamento ambulatorial e pode ser indicada nos casos em que o risco de suicídio não é alto, existe cooperação do paciente, bom suporte familiar e monitoração adequada e contínua²⁵.

O Quadro 3 apresenta alguns critérios que podem ser úteis para decidir pela internação ou não de um paciente que é levado ao pronto-socorro por causa de tentativa de suicídio.

Uma vez indicada a internação, seja em hospital psiquiátrico ou hospital geral, o paciente com ideação suicida deve receber alguns cuidados especiais. Ele deve ser colocado em um quarto próximo ao posto de enfermagem, de preferência em andar térreo e com proteção nas janelas. Objetos perigosos devem estar fora do seu alcance. É importante enfatizar na prescrição o risco de suicídio e a enfermagem deve monitorar continuamente o paciente e oferecer uma abordagem suportiva.

A tentativa de suicídio, assim como a ideação suicida, são apenas sintomas de uma condição clínica subjacente que merece tratamento. Por exemplo, por trás de uma tentativa de suicídio pode estar um transtorno mental como depressão, alcoolismo ou psicose, que deve receber tratamento psiquiátrico assim que diagnosticado.

No início da abordagem terapêutica, é importante aliviar primeiramente os sintomas mais emergentes como ansiedade intensa, insônia e inquietação, que aumentam significativamente o risco de suicídio. Os ansiolíticos e os antipsicóticos de segunda geração são eficazes para o controle desses sintomas.

O tratamento farmacológico depende do tipo de transtorno mental de base que o paciente apresenta. Os antidepressivos utilizados na depressão demoram cerca de 2 semanas para fazer efeito e podem melhorar primeiro a atividade (psicomotricidade) e a energia, antes de melhorar a ideação suicida. Portanto, o intervalo entre o início

Quadro 3. Critérios de internação

Indicação de internação após tentativa de suicídio

- O paciente está psicótico
- Usou método violento
- Tomou precaução para não ser descoberto ou não receber ajuda
- Apresentou arrependimento por ter sobrevivido
- Persitência da intenção suicida
- Presença de ideação suicida com as seguintes características: planejamento com alta letalidade e alta intencionalidade suicida
- Paciente homem, com mais de 45 anos, especialmente com transtorno mental e pensamento suicida
- Baixo suporte social e familiar
- Comportamento impulsivo, agitação marcante, recusa a receber ajuda

Possibilidade de internação após tentativa de suicídio

Presença de ideação suicida acompanhada de:

- Transtorno psiquiátrico primário
- História de tentativa anterior de suicídio, especialmente se grave
- Presença de doença física agravante (p. ex., câncer, doença neurológica etc.)
- Ausência de resposta ou dificuldade para se envolver em um tratamento ambulatorial ou de hospital-dia
- Necessidade de equipe especializada para supervisão do uso da medicação
- Necessidade de observação especializada em âmbito hospitalar
- Baixo suporte social e familiar

Ausência de ideação suicida, mas a avaliação psiquiátrica ou informações de familiares sugerem alto risco de suicídio

Possibilidade de liberação para tratamento ambulatorial após tentativa de suicídio

- Quando a tentativa foi uma reação a um evento estressante precipitante (p. ex., perdas de familiares, de emprego), sobretudo se o paciente mudou a percepção da situação
- Planejamento, método e intenção de baixa letalidade
- Suporte familiar e social estável
- O paciente está em condições de cooperar com as orientações médicas

Fonte: American Psychiatric Association¹⁹.

do tratamento e a melhora clínica é um período crítico que exige monitoração intensa, pois o paciente vai estar com energia e disposição para se matar. Outro cuidado é que alguns antidepressivos são perigosos quando ingeridos em superdosagem e, portanto, deve-se evitar prescrever quantidades altas e que o paciente tenha acesso à medicação.

No tratamento dos sintomas psicóticos, a medicação de primeira escolha são os antipsicóticos de segunda geração, como olanzapina, risperidona, quetiapina e ziprasidona. Embora os antipsicóticos clássicos, como o haloperidol, sejam eficazes no controle dos sintomas psicóticos, o uso é limitado em razão do risco de efeitos extrapiramidais, em especial a acatisia, que aumenta o risco de suicídio.

Os ansiolíticos têm papel importante por ter ação em sintomas como ansiedade intensa, pânico, inquietação e insônia, que aumentam o risco de suicídio.

O lítio é uma medicação com inúmeras evidências clínicas que mostram redução da taxa de suicídio e é indicado especialmente para aqueles pacientes que apresentam transtorno afetivo bipolar. Uma recente revisão sistemática²⁶ concluiu que o lítio associou-se com uma redução no risco de suicídio em comparação com o placebo e com uma maior redução na autoagressividade em comparação com a carbamazepina. Em pacientes com transtorno bipolar, a capacidade de prevenção do suicídio pelo lítio é uma evidência consistente, com diminuição de cinco vezes o risco de suicídio e dez vezes o risco de tentativa de suicídio²⁷. Entretanto, tal efeito é verificado ao longo de 3 a 8 semanas, o que torna necessária a combinação com outros psicofármacos, como antidepressivos e antipsicóticos, para se obter uma proteção mais imediata.

A eletroconvulsoterapia (ECT) é indicada em situações em que o tempo é extremamente importante para preservar a vida; por exemplo, quando há risco significativo de suicídio e o paciente apresenta quadro grave de depressão ou catatonia, ou nos casos de gravidez.

Associada à psicofarmacoterapia, é fundamental a abordagem psicoterapêutica. A psicoterapia deve ser suportiva, flexível, diretiva e abordar as circunstâncias sociais e pessoais que colocam o paciente sob risco de suicídio. O terapeuta e o paciente identificam os principais problemas e selecionam aqueles que devem ser abordados de início. A escolha do tipo de psicoterapia depende da condição clínica subjacente. Propostas de mudanças significativas de comportamento, instituição de psicoterapia de base analítica ou outra orientação psicodinâmica podem ser indicadas para alguns pacientes depois de ter passado a fase crítica.

A maioria dos pacientes se beneficia de orientação psicoeducacional e, se ele consentir, os familiares devem ser envolvidos. As orientações ao paciente e aos familiares devem ser claras e objetivas. É fundamental discutir a tentativa de suicídio e os motivos, esclarecer sobre a doença subjacente, os sintomas e mostrar que existe tratamento.

Agitação psicomotora e agressividade

A agitação psicomotora e a agressividade são um conjunto de comportamentos inespecíficos que podem ocorrer em diversas situações médicas e não médicas, e que podem ser observados em diferentes transtornos psiquiátricos. Portanto, nem todo comportamento violento ou agitação psicomotora é decorrente de uma doença mental. A vinculação a uma doença ocorre quando há um diagnóstico psiquiátrico, neurológico ou de uma condição médica geral relacionada à agitação ou à agressividade.

A agitação corresponde a um aumento da atividade motora decorrente de uma reação exacerbada e inadequada a estímulos internos ou externos, cuja expressão patológica pode ser caracterizada por irritabilidade, inquietação e aumento da excitabilidade, da atividade mo-

tora e verbal²⁸. A agitação costuma ter um curso flutuante e pode se modificar rapidamente ao longo do tempo.

Existem inúmeras definições de agressividade com diferentes implicações do ponto de vista médico, psicológico e jurídico. O comportamento agressivo pode ser definido como aquele que provoca uma ameaça ou causa danos morais e/ou físicos ao próprio paciente e/ou aos demais²⁹. Nos casos de agressividade associada a condições médicas e psiquiátricas, a impulsividade é outra característica muito frequente, que traz um componente de imprevisibilidade das reações, aumentando a dificuldade de planejamento de estratégias de abordagem dos pacientes agressivos e agitados.

A agitação psicomotora e o comportamento agressivo são muito frequentes, principalmente nos serviços de emergências médicas, incluindo aqueles que não possuem profissionais especializados em psiquiatria. Cerca de 27% dos profissionais de saúde de qualquer área hospitalar sofrem algum tipo de agressão em 1 ano³⁰. Nos serviços de emergências, cabe à equipe de saúde mental lidar com as situações de agitação psicomotora e agressividade. Uma pesquisa realizada pela American Association for Emergency Psychiatry revelou que, em um SEP, ocorrem em média oito agressões por ano contra os membros da equipe de saúde mental, e, desses, 56,5% necessitam de licenca médica³¹.

Alguns fatores de risco associados ao comportamento agressivo têm sido identificados. Os homens cometem muito mais atos violentos na população geral, mas essa diferença de gênero desaparece em populações de instituições psiquiátricas. Na população geral, o comportamento agressivo está associado a crimes, falta de escolaridade e abuso de drogas. Em pacientes psiquiátricos, as mulheres apresentam agressividade relacionada aos sintomas psicóticos, e os homens agressivos apresentam o mesmo perfil dos casos de agressividade que ocorrem na comunidade³². Nos Estados Unidos, existe um consenso de que quanto mais jovem for o indivíduo, maior o risco do envolvimento com atos de agressividade e violência³³. Os principais fatores de risco estão listados no Quadro 4.

Em termos fisiopatológicos, o comportamento agressivo parece ser o resultado da interação de diversos sistemas de neurotransmissão. A estimulação dopaminérgica via sistema mesocorticolímbico parece aumentar o comportamento agressivo. Receptores específicos de serotonina (5HT1a e 5HT1b), quando estimulados, causam diminuição do comportamento agressivo, da mesma forma que receptores GABA. Como exceção, alguns subtipos de receptores GABAa podem induzir comportamento agressivo, o que ajuda a explicar a indução de agressividade com etanol e midazolam34. Lesões do lobo frontal relacionadas à região orbital medial, tanto por trauma como por outras etiologias, estão associadas aos comportamentos impulsivos e hostis35. A agitação, que pode ocorrer em diversas doenças com fisiopatologias distintas, pode ser o resultado de desregulações dos sistemas dopaminérgico, serotoninérgico, noradrenérgico e gabaérgico. Tratamentos que diminuam o tônus dopaminérgico e noradrenégico e

Quadro 4. Fatores de risco de comportamento agressivo

- História de comportamento violento/agitado
- · História de abuso de álcool ou outras drogas
- Ausência de vínculos e referenciais sociofamiliares
- Uso prévio de armas
- Atitudes perigosas e impulsivas prévias
- Negação de atos agressivos prévios
- Ameaça verbal de violência
- Evidência de estresse grave recente, particularmente perdas
- Uso de medicamentos que interferem no psiquismo/comportamento
- Sintomas ativos de esquizofrenia ou mania
- Delírios ou alucinações focados em uma pessoa em particular
- Alucinações de comando
- Preocupação com fantasias envolvendo violência
- Delírios de controle, especialmente com temas violentos
- Agitação, excitação, hostilidade declarada
- Falta de colaboração com os tratamentos sugeridos
- Disfunção orgânica
- Presença de vítimas potenciais (p. ex., problemas de relacionamento interpessoal)

aumentem o tônus serotonérgico e gabaérgico tendem a diminuir a agitação, independentemente da etiologia²⁸.

Os quadros de agitação psicomotora/agressividade podem ter origem psiquiátrica, neurológica ou somática. A avaliação psiquiátrica inclui, além de entrevista e exame psíquico, exame físico detalhado e exames complementares. O diagnóstico diferencial de um quadro de agitação psicomotora deve levar em consideração a intensidade da agitação, a impulsividade, o nível de desorganização psíquica e a eficiência da comunicação e da compreensão entre o indivíduo agitado e a equipe.

As funções cognitivas devem ser as primeiras a ser avaliadas, especialmente o nível de consciência, pois se estiver prejudicado, o diagnóstico de delirium deve ser considerado. O quadro de delirium tem início rápido e curso flutuante (ou seja, o nível de consciência varia durante o dia). Além da alteração da consciência, o paciente apresenta comprometimento da atenção; comprometimento da memória; desorientação temporal e espacial; pensamento incoerente, desorganizado e lentificado; labilidade emocional; inversão do ciclo sono-vigília com sonolência diurna e agitação noturna. Podem ocorrer delírios ou alucinações de quaisquer tipos. Os delírios são, via de regra, pouco estruturados e flutuantes, e as alucinações mais comuns são as visuais.

Delirium é uma condição grave que está associada a uma alta taxa de morbidade e mortalidade. As principais causas do delirium podem ser classificadas em doenças do sistema nervoso central (p. ex., infecções, neoplasias, trauma cranioencefálico, hematoma, epilepsia, acidente vascular cerebral, entre outros), doenças sistêmicas (hipoglicemia, hipóxia, anemia, distúrbios endócrinos e metabólicos, infecções, doenças cardiovasculares e respiratórias, neoplasias, entre outros) e intoxicação ou abstinência por álcool, drogas ilícitas e medicamentos³⁶. Em razão de alta incidência e importância clínica, o tema delirium será abordado no Capítulo 3 desta Seção.

Quando não existe prejuízo da consciência (ou seja, afastado o diagnóstico de delirium), outros quadros psiquiátricos agudos, orgânicos ou funcionais devem ser investigados. História clínica, avaliação física detalhada e exames complementares são fundamentais para esclarecer a natureza da agitação psicomotora. As principais causas de quadros psicóticos agudos estão ilustradas no Quadro 5.

agudos	dições e agentes associados a quadros psicóticos
Síndromes psiquiátricas	Esquizofrenias Síndrome esquizofreniforme Transtorno esquizoafetivo Transtornos do humor Transtorno psicótico breve Transtorno delirante Transtorno psicótico induzido Transtornos mentais orgânicos (delirium, demência etc.)
Distúrbios neurológicos	Tumores cerebrais Doença cerebrovascular Traumatismo cranioencefálico Epilepsia Doença de Huntington Doença de Alzheimer Anóxia cerebral Hidrocefalia Esclerose múltipla Hemorragia subaracnóidea Hematoma subdural Coreia de Sydenham
Transtornos metabólicos e endócrinos	Doenças da tireoide Doença de Addison Síndrome de Cushing Hipercalcemia Hipoglicemia Hipoglicemia Hipopituitarismo Insuficiência hepática Lúpus eritematoso sistêmico Uremia Porfiria intermitente aguda Pelagra Deficiência de folato e vitamina B12 Doença de Wilson
Doencas infecciosas	Doenças infecciosas intracerebrais e extracerebrais (meningites, encefalites, doença de Creutzfeldt-Jakob, aids, sifilis, entre outras)
Intoxicação ou abstinência de substâncias	Álcool Drogas ilícitas (cannabis, LSD, mescalina e outros alucinógenos, cocaína, ecstasy, anfetaminas, heroína e derivados do ópio) Medicamentos (agentes simpatomiméticos, corticosteroides, antiparkinsonianos, barbitúricos, entre outros) Agentes tóxicos (monóxido de carbono, mercúrio, manganês, tálio etc.)

Abordagem de pacientes agitados e agressivos

O objetivo principal da abordagem é garantir a proteção física do paciente, das outras pessoas e da equipe. Para isso, uma série de atitudes precisa ser tomada: proporcionar local adequado para avaliação e abordagem do paciente, equipe treinada em abordagem de paciente agressivo, avaliação de fatores de risco, uso de técnicas de atenuação, realização de revista do paciente, uso de técnicas adequadas de contenção física e uso de medicamentos que garantam tranquilização rápida.

O local para avaliação e abordagem

Deve ser uma sala ou consultório tranquilo e seguro, com profissionais capacitados em técnicas de contenção física próximos que possam ser acionados a partir de um alarme. O entrevistador deve se posicionar mais próximo a uma porta para facilitar uma evasão rápida quando necessário. A sala deve estar sem objetos que possam ser utilizados como armas e com o mínimo possível de móveis.

A equipe deve estar treinada tanto nas técnicas de atenuação do comportamento agressivo como nas técnicas de contenção física, e habilitada para aplicar os psicofármacos para tranquilização.

Para realizar a avaliação psiquiátrica, o médico deve tentar contato direto com o paciente e também coletar informações a partir dos familiares ou acompanhantes. O médico deve se mostrar seguro, compreensivo e interessado pelo relato do paciente. As intervenções dependem da gravidade da agitação/agressividade, começando pela conduta menos traumática. Inicia com abordagem verbal, seguida por oferecer medicação voluntária e, se não forem suficientes, demonstração de força para induzir cooperação do paciente e adesão ao tratamento, chamando uma equipe capaz de promover a contenção físi- ca. Tal atitude poderia evitar a própria contenção física, evitando riscos de traumas e lesões. Se não for possível a cooperação para adesão ao tratamento, é necessário realizar a contenção física e aplicar medicação involuntária. A equipe de enfermagem e outros membros devem estar presentes já no primeiro contato com um paciente tenso e agressivo. O comportamento do paciente em uma emergência é imprevisível e a sua força não é fácil de ser estimada. O dever inicial do examinador é providenciar a segurança dele próprio e da equipe que o acompanha³⁸.

Técnicas de atenuação são utilizadas para evitar contenção física ou introdução forçada de medicamentos. O paciente deve ser conduzido a um local adequado, com poucos estímulos ambientais. O membro líder da equipe de abordagem deve manter contato verbal frequente, em tom calmo, tentando transmitir a intenção de ajudar, solicitando cooperação do paciente, explicando a ele as condutas a serem tomadas, tentando discutir a situação no plano racional, e estabelecendo relações entre as ações do paciente e as consequências. É fundamental evitar confrontações ou atos/palavras que possam ser interpretadas como provocações. Deve-se tentar descobrir as causas do comportamento agressivo, e tentar dar opções de soluções

ou argumentos para aliviar o impacto dessas causas. É útil ventilar pensamentos e sentimentos que possam acalmar o paciente e melhorar a relação terapêutica. Quando necessário, deve-se tentar oferecer medicação via oral.

Técnicas de contenção física

A restrição física é um recurso a ser utilizado quando alternativas menos traumáticas não tiverem surtido efeito. A abordagem do paciente para a imobilização física precisa de uma equipe treinada, em que cada membro já sabe previamente o que fazer, e o líder define o momento da abordagem. O número ideal de membros da equipe deve ser cinco, e cada um dos profissionais fica responsável pela imobilização de um membro específico (braços e pernas) e o coordenador segurando a cabeça para evitar traumas cranianos. O paciente deve ser contido em cama adequada, que seja sólida (não permitindo que o paciente caia em decorrência da agitação) e que possibilite a fixação de faixas específicas para a imobilização. É preciso evitar o uso de faixas em locais que possam comprimir nervos e vasos, por exemplo, os ombros e axilas, pelo risco de lesão do plexo braquial. Após a contenção, pode-se aplicar a medicação intramuscular. É importante manter contato verbal, com explicações sobre os motivos da contenção e os próximos passos a serem realizados, com o objetivo de tranquilizar e manter ao máximo alguma possibilidade de relação terapêutica. A contenção física deve ser retirada o mais rápido possível para evitar lesões traumáticas, asfixia, descompensações clínicas de uma doença de base e traumas psicológicos. Se houver necessidade da manutenção da contenção física, o paciente deve ser monitorado continuamente e examinado a cada 15 minutos.

As estratégias de intervenção do paciente agitado estão apresentadas no Quadro 6.

Tratamento farmacológico

O tratamento psicofarmacológico ideal nos casos de agitação psicomotora e agressividade exige um esquema com rápido início de ação, facilidade de administração da medicação e baixo risco de efeitos colaterais e de interações medicamentosas. As medicações mais utilizadas são os antipsicóticos e os benzodiazepínicos. A principal classe psicofarmacológica utilizada é a dos antipsicóticos, que possuem capacidade tranquilizadora independentemente da etiologia psiquiátrica ou médica subjacente ao comportamento. Sempre que possível, a via de administração deve ser a oral, pela segurança, mas muitas vezes, com a recusa do paciente, a via mais indicada é a intramuscular, pela rapidez de ação, facilidade de uso e segurança. O consenso de especialistas sugere iniciar com dose de 2 a 5 mg de haloperidol, que pode ser repetido a cada hora, até o máximo de 25 a 50 mg em 24 horas40. A via intravenosa não é recomendada, dada a dificuldade de aplicação em pacientes agressivos e agitados, e pelo risco aumentado de efeitos colaterais, como prolongamento do intervalo QT, favorecerem o risco de arritmias cardíacas. Uma alternativa recente é a introdução de antipsicóticos atípicos olanzapina e ziprasidona em apresentações para uso intramuscular, que têm se mostrado eficazes, mas cuja segurança principalmente nos casos de comorbidade clínica ainda não está bem estabelecida.

Os benzodiazepínicos constituem uma opção terapêutica muito utilizada. O lorazepam é uma medicação com eficácia comprovada nos casos de agitação psicomotora e agressividade e é muito utilizado nas apresentações para uso intramuscular²². No Brasil, não se dispõe da apresentação injetável do lorazepam. Uma associação de medica-

Nível de agitação	Técnicas de Intervenção 1 Atitude suportiva, empática e de escuta 2 Realizar perguntas abertas a fim de ajudar o paciente a expressar seus pensamentos e sentimentos 3 Reduzir os estímulos ambientais 4 Oferecer ao paciente a possibilidade de uso de medicação 5 Reavaliar a eficácia das abordagens	
Nível 1 Ansiedade, choro, inquietação, elevação do tom de voz Mudança ou intensificação do padrão de comportamento prévio O paciente anda de um lado para o outro		
Nível 2 Gritos, comportamento beligerante e sarcástico Há um comprometimento dos mecanismos de racionalização Intimidações com ameaças verbais, além de movimentos despropositados	1 Demonstrar preocupação e atenção junto ao paciente 2 Realizar perguntas abertas sobre as razões da irritação do paciente 3 Permitir que o paciente expresse suas emoções 4 Estimular os mecanismos de racionalização; oferecer e negociar opções realistas 5 Delimitar o ambiente de atendimento, isolar a situação 6 Mobilizar a equipe, planejar outras técnicas de atenuação e, se necessário, propor o controle físico	
Nível 3 Perda de controle por parte do paciente Há necessidade de contenção física	1 Imobilizar fisicamente o paciente 2 Realizar contenção mecânica 3 Fazer uso de medicações	
Nível 4 Ocorreu melhora do controle do comportamento do paciente	Restabelecer o vínculo terapêutico Restabelecer contato	

ções bastante frequente e há longa data utilizada é a de haloperidol, 5 mg, com prometazina, 50 mg por via intramuscular, que por conta do baixo custo e da acessibilidade nos SEP no Brasil é frequentemente realizada com resultados satisfatórios⁴¹.

Nos casos de agitação psicomotora associada com delirium, exceto nos casos de delirium tremens e delirium por abstinência de hipnóticos, o uso de benzodiazepínicos deve ser evitado, pois pode agravar o déficit cognitivo. Nesses casos, a medicação mais utilizada é o haloperidol, pois tem a vantagem de sedar sem comprometer muito a vigilância, já que interfere pouco nos sistemas colinérgicos que regulam a atenção. Deve-se evitar antipsicóticos do tipo fenotiazínicos, que embora sejam potentes agentes sedativos possuem intensa atividade anticolinérgica, o que pode agravar o quadro de delirium⁴².

Após o uso de medicação por via intramuscular, é fundamental a monitorização das funções vitais do paciente por conta do risco de parada cardiorrespiratória e depressão respiratória, especialmente com o uso de benzodiazepínicos. É recomendável ter disponível o flumazenil para reverter depressões respiratórias induzidas por benzodiazepínicos.

Os principais fármacos indicados para uso no nosso meio estão listados no Quadro 7.

Algumas apresentações específicas de medicações que são muito utilizadas no nosso meio não são recomendadas, por conta dos riscos sobrepujarem as vantagens (Quadro 8).

Álcool e drogas

O abuso e a dependência de substâncias psicoativas são um dos mais frequentes transtornos mentais e um dos principais problemas de saúde pública. Além dos problemas sociais, familiares e no trabalho, é muito frequente o comprometimento físico decorrente do abuso de álcool e/ou drogas. As complicações clínicas são amplas, e envolvem desde intoxicação e abstinência graves até infecções, distúrbios metabólicos, hemorragias, insuficiência hepática, cardiopatia, entre outras. Muitas vezes, essas complicações são graves e requerem intervenção médica de urgência.

A frequência de complicações psiquiátricas decorrentes do uso de álcool e drogas nos prontos-socorros é muito alta. Cerca de 25% das internações de pacientes do sexo masculino, especialmente os jovens, são decorrentes do uso de álcool⁴⁵. Portanto, em todo paciente que procura atendimento em uma unidade de pronto-socorro, sobretudo nos casos de agitação psicomotora, alteração comportamental e rebaixamento do nível de consciência, o médico deve sempre investigar a possibilidade do diagnóstico de complicações relacionadas ao uso de álcool e drogas. Serão abordados em seguida os principais quadros de urgências psiquiátricas decorrentes do uso de álcool e/ou drogas.

Medicamento	Vantagens	Desvantagens/
Haloperidol oral (1 a 5 mg/cp) e IM (5 mg/ampola)	Boa segurança; não provoca sedação excessiva; eficácia comprovada	Sintomas extrapiramidais
Haloperidol (5 mg/mL) IM + prometazina (25-50 mg/mL) IM	Boa segurança; ampla experiência; sedação rápida; eficácia comprovada	Sedação excessiva que pode prejudicar avaliação e evolução de doenças clínicas
Diazepam (10 mg/cp) oral	Boa segurança; eficácia em 30-90 minutos	Risco de piora comportamental em delirium
Midazolam (15 mg/mL) IM	Sedação de início rápido	Grande risco de piora comportamental em delirium, risco moderado de parada respiratória em intoxicação aguda por sedativos; eficácia ainda sem evidências conclusivas
Olanzapina (10 mg/cp) oral (dissolução rápida)	Facilidade de administração; boa tolerabilidade	Velocidade moderada de ação; sedação excessiva; não aprovado para demência
Risperidona (2 mg/cp) oral	Boa tolerabilidade	Limitações do uso oral; segurança na demência ainda inconclusiva
Olanzapina (10 mg/mL) IM	Rapidez de ação; sedação; eficácia comprovada; boa tolerabilidade	Sedação excessiva; não aprovado para demência; segurança ainda não estabelecida
Ziprasidona (20 mg/mL) IM	Rapidez de ação; sedação; eficácia comprovada; boa tolerabilidade	Sedação excessiva; não aprovado para demência; segurança ainda não estabelecida; cuidado em pacientes cardíacos com prolongamento do intervalo QT
Zuclopentixol (50 mg/mL) IM (acetato)	Rapidez de ação; sedação leve; efeito prolongado (meia-vida longa)	Sintomas extrapiramidais; segurança ainda não estabelecida

Intoxicação aguda por álcool

O álcool tem múltiplas ações no sistema nervoso central. Ele potencializa a ação inibitória do ácido gama-aminobutírico (GABA) e bloqueia a ação excitatória do glutamato nos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato),

Medicamento/ apresentação	Riscos
Diazepam IM	Absorção imprevisível; se a absorção for lenta, o efeito sedativo pode não ocorrer
Clorpromazina IM	Aumento do limiar convulsivo; hipotensão postural, risco de arritmias cardíacas
Levomepromazina IM	Aumento do limiar convulsivo; hipotensão postural, risco de arritmias cardíacas
Tioridazina	Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma
Antipsicóticos de depósito	Efeito antipsicótico lento; se houver efeitos extrapiramidais ou síndrome neuroléptica maligna, o tempo de exposição ao antipsicótico foi muito prolongado

que são os principais mecanismos fisiopatológicos para explicar os seus efeitos sedativos. Além disso, o álcool aumenta a liberação de dopamina no sistema de recompensa cerebral, interage com os sistemas mediados por serotonina e peptídeos opioides, que contribuem para os seus efeitos prazerosos45.

A sintomatologia clínica da intoxicação alcoólica depende de quantidade ingerida, velocidade do consumo, ingestão concomitante de alimentos e tolerância aos efeitos do álcool. O quadro pode variar de leve embriaguez a coma, depressão respiratória e óbito. Os sintomas mais comuns da intoxicação alcoólica são: desinibição, irritabilidade, excitação psicomotora, prejuízo da atenção e do julgamento, rubor facial, hálito alcoólico, fala pastosa, incoordenação motora e ataxia.

A abordagem de um paciente com sintomas de intoxicação alcoólica não se restringe aos cuidados quanto à desintoxicação. É extremamente importante realizar avaliação clínica geral e investigar especialmente a presença de complicações físicas associadas, como infecções, traumatismo cranioencefálico, distúrbios metabólicos, insuficiência hepática e outras comorbidades, como cardiopatia, neuropatia, entre outras.

O tratamento básico da desintoxicação consiste em cuidados gerais, deixando o paciente em repouso em ambiente seguro, com baixa estimulação, pois em poucas horas o organismo metaboliza o álcool. A administração de glicose é prática comum em pronto-socorro. É importante lembrar que a glicose não acelera a desintoxicação. A reposição de glicose é útil para os casos em que existe suspeita de hipoglicemia, que pode ocorrer especialmente nos usuários crônicos de álcool. Antes de administrar glicose, é necessário administrar tiamina por via intramuscular, na dose de uma ampola de 100 mg, para evitar a precipitação da síndrome de Wernicke (ver a seguir tópico sobre síndrome de Wernicke-Korsakoff). Pacientes com episódio isolado de intoxicação alcoólica, que não são usuários crônicos e que têm história nutricional adequada, sem suspeita de hipoglicemia, não necessitam de reposição de glicose ou de tiamina.

Síndrome de abstinência do álcool

A síndrome de abstinência é um quadro que surge após diminuição ou interrupção da ingestão etílica, em um indivíduo com história de alcoolismo. Esse quadro é decorrente da diminuição da atividade inibitória gabaérgica e do aumento da atividade excitatória glutamatérgica, que surge após interrupção da ingestão etílica46.

Os sintomas de abstinência alcoólica aparecem 6 a 12 horas após a interrupção da ingestão etílica e se caracterizam por tremor de mãos, insônia, náusea, vômitos, sudorese, taquicardia, aumento da pressão arterial, inquietação, irritabilidade, ansiedade. O aparecimento de crises convulsivas é sinal de maior gravidade, pois sugere evolução para delirium tremens.

Geralmente, o quadro é autolimitado, remitindo em

torno de 5 a 7 dias. Em alguns casos, ele pode ter evolução mais grave. Em 5% dos casos, ocorre evolução para delirium tremens45.

O tratamento visa ao alívio dos sintomas da abstinência e à prevenção de complicações. Os benzodiazepínicos, medicamentos que apresentam tolerância cruzada com álcool, são as medicações de primeira escolha no tratamento da síndrome de abstinência do álcool. Além de aliviar os sintomas de abstinência, os benzodiazepínicos ajudam a prevenir crises convulsivas (redução de risco de convulsão de 7,7 por 100 pacientes tratados) e evolução para delirium tremens (redução de risco de 4,9 casos por 100 pacientes)47. Os benzodiazepínicos atuam potencializando a atividade inibitória do neurotransmissor GABA, aumentando a afinidade aos seus receptores.

Não há estudos que mostrem que um benzodiazepínico seja mais eficaz que outro. Na escolha de um benzodiazepínico, devem ser considerados muitos fatores. Os benzodiazepínicos de meia-vida longa são os mais indicados pelo fato de aliviarem os sintomas de abstinência de forma mais suave, por serem mais eficazes para prevenir convulsões e por oferecem menor risco de causar sintomas-rebote após interrupção⁴⁷. Nos casos de pacientes que apresentam comprometimento hepático grave, é mais indicado usar lorazepam ou oxazepam, que são benzodiazepínicos metabolizados via conjugação com ácido glicurônico, os quais são pouco alterados nas hepatopatias. O uso de benzodiazepínico deve ser de curta duração, e, portanto, após a melhora dos sintomas de abstinência, deve ser retirado gradualmente.

O fenobarbital pode ser uma alternativa terapêutica, mas tem a desvantagem de apresentar uma margem de segurança menor que os benzodiazepínicos⁴⁷. Os betabloqueadores, a carbamazepina e a clonidina são medicamentos que também aliviam os sintomas de abstinência, mas não são recomendados como monoterapia, pois não reduzem o risco de evolução para delirium tremens e, com a exceção da carbamazepina, também não previnem aparecimento de crises convulsivas. Eles podem ser usados em associação com benzodiazepínicos em determinadas situações clínicas. É possível associar betabloqueadores nos casos de comorbidade com doença arterial coronariana ou quando se deseja reduzir a intensidade dos sintomas da hiperatividade autonômica como tremores, taquicardia, sudorese e hipertensão. A clonidina pode ser usada quando existe concomitância de síndrome de abstinência de opioides, e a carbamazepina, nos casos de comorbidade com dependência e abstinência de benzodiazepínicos⁴⁷.

Da mesma forma, não se usam neurolépticos isoladamente, pois não reduzem o risco de evolução para delirium tremens, além de aumentar o risco de convulsão. Eles podem ser usados em associação com benzodiazepínicos nos casos de marcada agitação ou alucinações.

Além dos benzodiazepínicos, deve-se também administrar no início do tratamento, durante 3 dias, uma ampola intramuscular de tiamina, pelo fato de que a síndrome de abstinência pode desencadear um quadro de Wernicke⁴⁸.

Delirium tremens

O delirium tremens é um quadro de síndrome de abstinência alcoólica grave que se instala aproximadamente após 48 horas da interrupção ou diminuição da ingestão etílica. A taxa de mortalidade é alta, variando de 5 a 15%⁴⁹.

A alteração psicopatológica fundamental para o diagnóstico de delirium tremens é a ocorrência de rebaixamento da consciência em um paciente que esteja apresentando sintomas de abstinência alcoólica. Além da alteração da consciência, o paciente apresenta desorientação temporal e espacial, prejuízo da atenção e da memória, ilusões e alucinações, mais frequentemente visuais (insetos e pequenos animais). O paciente fica muito sugestionável, sendo fácil induzi-lo a ler uma folha em branco ou segurar um fio imaginário (sinal da linha). Os sintomas de liberação autonômica da síndrome de abstinência discutidos antes, como tremores, sudorese, taquicardia, aumento de pressão arterial, ansiedade, entre outros, são muito intensos. O paciente pode ainda apresentar febre, agitação psicomotora e crise convulsiva do tipo tônico-clônica generalizada.

Exame físico detalhado e investigação laboratorial são necessários para detectar complicações físicas associadas, como infecções, distúrbio metabólico e hidroeletrolítico, hematoma subdural etc., que, além de aumentar significativamente a taxa de mortalidade, podem contribuir para o rebaixamento de consciência apresentado pelo paciente.

O paciente deve ser tratado em ambiente hospitalar. O quarto deve ser silencioso e bem ventilado. A medicação de primeira escolha é o benzodiazepínico. Não existem evidências que indiquem que um determinado benzodiazepínico seja mais eficaz que outro. Um esquema terapêutico muito utilizado é a administração oral de 10 mg de diazepam a cada 2 a 4 horas, ou 50 mg de clordiazepóxido a cada 2 a 4 horas, ou 1 mg de lorazepam a cada 2 horas, e para a maioria dos pacientes a dose máxima necessária é em torno de 120 mg de diazepam ou 600 mg de clordiazepóxido nas 24 horas. A vantagem desse esquema é o controle maior do quadro e da medicação, evitando risco de superdosagem, pois a administração de uma nova dose requer avaliação clínica. Outra proposta

é a prescrição de doses fixas de 10 a 40 mg de diazepam, via oral, quatro vezes por dia, ou um outro benzodiazepínico com dose equivalente⁴⁵.

Os benzodiazepínicos lorazepam ou oxazepam são indicados nos casos de pacientes que apresentam comprometimento hepático, pois eles são metabolizados pela conjugação com ácido glicorônico, que não é afetado quando há cirrose ou outra doença hepática grave associada.

Se o paciente estiver agitado, ou apresentar alucinações ou delírios, pode-se associar haloperidol ao benzodiazepínico. Deve-se iniciar com 0,5 a 2 mg de haloperidol, repetindo a cada 2 horas, e para a maioria dos pacientes não há necessidade de doses maiores que 10 mg nas 24 horas⁵⁰. Outra opção, dependendo da gravidade, é a administração de haloperidol, 5 mg, intramuscular.

Além do benzodiazepínico, é preciso também administrar uma ampola intramuscular de tiamina para evitar o desencadeamento de um quadro de Wernicke.

Síndrome de Wernicke-Korsakoff

A síndrome de Wernicke-Korsakoff é composta de uma fase aguda, a encefalopatia de Wernicke, e de uma fase crônica, a síndrome de Korsakoff.

A encefalopatia de Wernicke é um quadro de emergência neurológica que se caracteriza pela tríade confusão mental, oftalmoplegia e ataxia cerebelar. É decorrente de deficiência de tiamina. O alcoolismo é uma das principais causas de Wernicke, pois o alcoólatra tem uma baixa ingestão alimentar e, além disso, o álcool inibe a absorção de tiamina.

A iatrogenia (ou seja, a administração de glicose parenteral em pacientes alcoolistas sem administração prévia de tiamina) é uma das causas de encefalopatia de Wernicke. A tiamina transforma-se em pirofosfato de tiamina, que é uma coenzima que desempenha papel importante na metabolização da glicose. Como usuários crônicos de álcool com frequência têm uma reserva baixa de tiamina, a administração de glicose leva a uma queda abrupta dos níveis dessa substância, resultando em micro-hemorragias cerebrais e instalação do quadro de Wernicke. As lesões cerebrais são focais, comprometendo o tálamo, corpos mamilares, assoalho do quarto ventrículo, hipotálamo e cerebelo.

O quadro se instala abruptamente. O sintoma mais comum é a confusão mental, seguida por oftalmoplegia e ataxia de marcha. Outros sintomas frequentemente associados são: neuropatia periférica, nistagmo, sinais cerebelares e hipotensão. Trata-se de uma condição clínica muito grave, com altas taxas de mortalidade e morbidade. O tratamento é feito com tiamina parenteral. O primeiro sintoma a melhorar é a oftalmoplegia.

Aproximadamente 85% dos pacientes evoluem para síndrome de Korsakoff, que é uma condição crônica caracterizada por comprometimento da memória recente, amnésia anterógrada e retrógrada, confabulação e desorientação temporal.

Intoxicação e abstinência de opiáceos

Os derivados opiáceos podem ser naturais (p. ex., ópio, morfina, codeína), semissintéticos (p. ex., heroína) e sintéticos (p. ex., metadona, meperidina). São drogas depressoras do sistema nervoso central, que atuam ativando os receptores opiáceos. Elas provocam analgesia, euforia, sensação de bem-estar e sonolência. Os sintomas de intoxicação grave se caracterizam por sedação excessiva, miose acentuada, bradicardia e depressão respiratória, podendo evoluir para coma e óbito.

Os casos de intoxicação leve a moderada não requerem cuidados especiais, apenas observação. Quando a intoxicação é grave, e se for de derivados opiáceos de meia- -vida curta como a heroína, algumas horas de observação em uma unidade de pronto-socorro são suficientes para a desintoxicação. Quando a overdose é de derivados opiáceos de meia-vida longa como a metadona, é necessário a monitorização por 24 a 48 horas. A administração de naloxona, um antagonista opiáceo, reverte os sintomas da intoxicação e a depressão respiratória quando existente. A dose depende do grau de intoxicação. Nos casos de depressão do sistema nervoso central sem depressão respiratória, pode-se usar 0,05 a 0,4 mg por via intravenosa. Uma dose menor é usada nos casos de usuários crônicos pela possibilidade de desenvolvimento de síndrome de abstinência. Em pacientes com depressão respiratória, a dose inicial recomendada é de 2 mg intravenosos, independentemente se o paciente é usuário crônico ou não. Como a resposta é rápida, a dose pode ser repetida a cada 3 minutos, até que a depressão respiratória reverta ou até atingir a dose máxima de 10 mg50. Se após 10 mg o paciente não apresentar melhora, o diagnóstico de intoxicação por ópio deve ser reconsiderado. Como a naloxona é rapidamente eliminada do organismo, deve-se continuar a monitorização da intoxicação, pois o paciente pode ter se intoxicado com derivados opiáceos de meia- -vida longa. Além disso, deve-se monitorar o aparecimento de sintomas da síndrome de abstinência nos casos de usuários crônicos.

A síndrome de abstinência ao opiáceo inicia-se após 10 horas da interrupção do uso do opiáceo e se caracteriza por ansiedade intensa, inquietação, sudorese, espirros, bocejos, rinorreia, lacrimejamento, midríase, dores abdominais, tremores, piloereção, náuseas, vômitos, diarreia, febre, taquicardia, aumento de pressão arterial, dores musculares, irritabilidade, calafrios e espasmos musculares. Esse quadro dura aproximadamente 1 semana.

Dependendo da gravidade dos sintomas, o tratamento pode ser feito em ambiente hospitalar. O tratamento consiste em cuidados gerais e mobilização para o tratamento ambulatorial. O tratamento específico visa à melhora dos sintomas autonômicos e da ansiedade. A metadona, um potente agonista opiáceo, é uma opção terapêutica. Em razão do mecanismo de tolerância cruzada, a metadona é prescrita com o objetivo de substituir o derivado opiáceo usado pelo paciente. A dose é de 10 mg, sendo necessária reavaliação a cada 4 horas. Em ge-

ral, 40 a 60 mg diárias de metadona são suficientes para o controle dos sintomas da abstinência. Posteriormente, é feita uma redução gradual da dose até a sua suspensão. Outra opção é a buprenorfina, um agonista parcial do receptor opiáceo mu e antagonista do receptor kappa. Doses de 4 a 16 mg/dia de buprenorfina sublingual são suficientes para o controle dos sintomas de abstinência.

Outra estratégia é não usar um substituto para o derivado opiáceo e prescrever a clonidina, um agonista alfa-2--adrenérgico, para o controle dos sintomas da abstinência. A dose inicial é de 0,1 mg, três vezes ao dia, totalizando 0,3 mg em 24 horas⁴⁶. A dose pode ser aumentada de acordo com a gravidade e a evolução do quadro. Durante a administração da clonidina, o paciente deve ser monitorado principalmente em relação à ocorrência de hipotensão.

Intoxicação por cocaína

A cocaína é um estimulante do sistema nervoso central. Ela atua inibindo a recaptura de monoaminas, aumentando a concentração dos neurotransmissores dopamina, serotonina e noradrenalina na fenda sináptica.

Os efeitos da cocaína são: euforia, diminuição do apetite, inquietação, sudorese, tremor de mãos, midríase, irritabilidade, taquicardia, aumento da pressão arterial, agressividade, sintomas de ansiedade, ataques de pânico e sintomas paranoides. Em altas doses, pode levar a crise convulsiva, acidente vascular cerebral, arritmia cardíaca, angina pectoris, infarto agudo do miocárdio e óbito.

As urgências psiquiátricas associadas ao uso da cocaína estão relacionadas com intoxicação, agitação psicomotora ou sintomas psicóticos. O quadro de intoxicação por cocaína é autolimitado, e a conduta consiste apenas em observação, cuidados gerais e medidas de suporte. Os quadros de agitação psicomotora requerem intervenção medicamentosa. Consenso de especialistas 40 sugere como medicamentos de primeira linha os benzodiazepínicos. Como segunda opção, é sugerido um antipsicótico típico de alta potência, associado com benzodiazepínico ou isoladamente. Como alternativa, é sugerida a associação entre benzodiazepínicos e antipsicóticos atípicos, ou risperidona isoladamente. Os sintomas psicóticos, como delírios e alucinações, geralmente são breves e não necessitam de medicação. Quando persistem, estão indicados os antipsicóticos.

Transtornos psiquiátricos e doenças clínicas em serviços de emergência

A apresentação de sintomas psiquiátricos agudos pode se associar frequentemente com doenças clínicas (Quadro 9).

Transtornos psiquiátricos que provocam sintomas físicos

Um ataque de pânico muitas vezes apresenta-se com sintomas cardíacos (taquicardia, dor no peito, dispneia)

Transtornos psiquiátricos que podem provocar sintomas físicos	Transtornos de ansiedade Transtornos somatoformes
Distúrbios psíquicos que podem coexistir com doenças orgânicas	Comorbidade Transtornos relacionados com o uso de substâncias
Sintomas psiquiátricos decorrentes de doença orgânica	Transtornos reativos ou psicossomáticos

e contração muscular, que chamam a atenção tanto do paciente quanto do médico e suscitam investigação e intervenção clínica dispendiosas. Aproximadamente 25% dos pacientes com dor torácica que procuram um serviço de emergência apresentam um ataque de pânico. Entretanto, os transtornos de ansiedade desempenham um papel importante no desencadeamento de eventos cardíacos críticos, por exemplo, infarto do miocárdio⁵¹.

Os transtornos conversivos representam a tradução de um conflito psíquico para um sintoma orgânico. Os sintomas mais frequentes são disfunções sensoriais (p. ex., dor [cervical, facial, abdominal, lombar e menstrual]). Os sintomas de conversão também podem afetar funções motoras voluntárias, como pseudoconvulsões e paralisias motoras ou outros distúrbios sensoriais (cegueira), ou funções sexuais (frigidez, impotência).

Nos transtornos somatoformes, o corpo é considerado como a origem de sensações subjetivas desagradáveis, sem causa orgânica demonstrável ou bases fisiopatológicas definidas. Tais sintomas podem ser voltados para a pele (coceira, eczema), trato respiratório (asma) ou trato intestinal (intestino irritável, retocolite ulcerativa), ou podem envolver o corpo todo (alergias, doenças autoimunes) e o sistema nutricional (anorexia, bulimia).

A síndrome de Munchausen merece uma menção especial, pois se caracteriza pela queixa de uma doença física, muitas vezes com características agudas e exageradas. Em geral, os pacientes procuram diversos hospitais em busca de cuidados médicos. Esses indivíduos veem a si mesmos como pessoas importantes, possuem extenso conhecimento da terminologia médica, e muitas vezes apresentam diversas cicatrizes e amputações. Eles devem ser distinguidos dos simuladores, porque suas razões e os pedidos de ajuda são em grande parte provocados por intenso sofrimento.

Distúrbios psíquicos que coexistem com doenças orgânicas

A comorbidade mais frequente entre um transtorno psiquiátrico e manifestações clínicas em serviços de emergência é decorrente da intoxicação ou abstinência de substâncias. Transtornos de ansiedade podem ocorrer em intoxicação por estimulantes, bem como em síndromes de abstinência de estimulantes e sedativos. Alterações de humor e sintomas psicóticos também se relacionam com o uso de substâncias ilícitas e medicamentos⁵².

Sintomas psiquiátricos decorrentes de doença orgânica

As condições em que doenças clínicas produzem manifestações psíquicas agudas ou imitam transtornos psiquiátricos específicos constituem o que se chama de emergências pseudopsiquiátricas e representam até 10% de todas as doenças psiquiátricas. Distúrbios endocrinológicos, alterações hidroeletrolíticas e metabólicas são os principais exemplos de doenças clínicas que provocam sintomas psiquiátricos⁵³.

Considerações finais

Os quadros de agitação psicomotora, agressividade e tentativas de suicídio são ocorrências muito frequentes nos prontos-socorros de todo hospital geral e constituem um importante problema médico e social. Medidas terapêuticas e de prevenção são fundamentais para evitar mortes e problemas físicos de pacientes e de outras pessoas. Médicos de qualquer especialidade, em especial os generalistas e aqueles que trabalham em prontos-socorros, devem estar familiarizados para diagnosticar os quadros de emergência psiquiátrica, identificar os fatores de risco associados e promover adequada intervenção terapêutica.

Referências bibliográficas

- Sudarsanam CS, Chaudhury CS, Pawar AA, Saluja SK, Srivastava K. Psychiatric emergencies. Med J Armed Forces India. 2011;60(1):20.
- Breslow RE. Structure and function of psychiatric emergency services. In: Allen HM, ed. Emergency psychiatry. Washington: American Psychiatric Publishing; 2002. 1-33.
- Del-Bem CM, Marques JMA, Sponholz A, Zuardi AW. Rev Saúde Pública. 1999;33:470-6.
- Padilha VM, Schettini SS, Junior AS, Azevedo RCS. Profile of patients attended as psychiatric emergencies at a university general hospital. São Paulo Med J Rev Assoc Paulista Med. 2013;131(6):398-404.
- Lima MGA. Avaliação dos centros de atenção psicossocial (CAPS) do estado de São Paulo. São Paulo: Conselho Regional de Medicina de São Paulo; 2010. p. 104.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área de Saúde Mental, Álcool e outras Drogas. Nota Técnica Nº 25/2012. 05/06/2012.
- Calfat ELB, Pan PM, Shiozawa P, Chaves AC. The compliance to prescribed drug treatment and referral in a psychiatric emergency service: a follow-up study. Rev Bras Psiquiatr. 2012;34:149-54.
- Chin R, Fairley M. Principles of psychiatric triage. Paediatric psychiatric emergency. In: Cameron P, Jelinek G, Everitt I, Browne G, Raftos J, ed. Textbook of paediatric emergency medicine. 2. ed. Washington: Elsevier; 2012.
- Smart D, Pollanrd C, Walpole B. Mental health triage in emergency medicine. Australian New Zeland J Psych. 1999;33:57-66.
- World Health Organization. The World Health Report 2003: shaping the future. Geneva: WHO: 2003.
- 11. World Health Organization. Figures and facts about suicide. Geneva: WHO; 2014.

- Wang YP, Mello-Santos C, Bertolote JM. Epidemiologia do suicídio. In: Meleiro AMAS, Teng CT, Wang YP (eds.). Suicídio: estudos fundamentais. São Paulo: Segmento Farma; 2004. p. 97-108.
- Ministério da Saúde. Base de dados de mortalidade-Data SUS. Brasil. 2012. Disponível em: www.datasus.gov.br.
- Mello-Santos C, Bertolote JM, Wang YP. Epidemiologia do suicídio no Brasil (1980-2000): caracterização das taxas de suicídio por idade e gênero. Rev Bras Psiquiatr. 2005;27(2):131-4.
- Bertolote JM. O suicídio e sua prevenção. In: Meleiro A, Teng CT, Wang YP, ed. Suicídio: estudos fundamentais. São Paulo: Segmento Farma; 2004. p. 193-206.
- Sudak HS. Suicide. In: Kaplan HI, Sadock BJ. Comprehensive textbook of psychiatry. Baltimore: William & Wilkins; 2006.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for assessment and treatment of patients with suicidal behaviors; 2003. Disponível em: http://www.psych.org.
- Lovisi GM, Santos SA, Legay L, Abelha L, Valencia E. Análise epidemiológica do suicídio no Brasil entre 1980 e 2006. Rev Bras Psiquiatr. 2009;31(Supl. 2).
- Mitchell AM, Garand L, Dean D, Panzak GL, Taylor MV. Suicide assessment in hospital emergency departments implications for patient satisfaction and compliance. Top Emerg Med. 2005;27(4):302-12.
- Meleiro AMAS, Tung TC. Fatores de risco. In: Meleiro AMAS, Teng CT, Wang YP, eds. Suicidio: estudos fundamentais. São Paulo: Segmento Farma; 2004. p. 109-32.
- Botega NJ, Barros MBA, Oliveira HB, Dalgalarrondo P, Marin-Leon L. Comportamento suicida na comunidade: prevalência e fatores associados à ideação suicida. Rev Bras Psiquiatr. 2005;27(1):45-53.
- Harris EC, Barraclough BM. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. Br J Psychiatry. 1997;170:205-28.
- Hepp U, Wittmann L, Schnyder U, Michel K. Psychological and psychosocial interventions after attempted suicide. An overview of treatment studies. Crisis. 2004;25(3):108-17.
- Botega NJ, Rapeli CB, Cais CFS. Comportamento suicida. In: Botega NJ, ed. Prática psiquiátrica no hospital geral: interconsulta e emergência. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2006. p. 431-46.
- Meleiro AMAS, Scalco AZ, Mello-Santos C. Abordagem médica da tentativa de suicídio. In: Meleiro AMAS, Teng CT, Wang YP, eds. Suicídio: estudos fundamentais. São Paulo: Segmento Farma; 2004. p. 157-74.
- Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013;346:D646.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. J Clin Psychiatry. 2003;64(Suppl. 5):44-52.
- Lindenmayer JP. The pathophysiology of agitation. J Clin Psychiatry. 2000;61(Suppl. 14):5-10.
- Cadoret RJ, Leve LD, Devor E. Genetics of aggressive and violent behavior. Psych Clin North America. 1997;20(2):301-22.
- Winstanley S, Whittington R. Aggression towards health care staff in a UK general hospital: variation among professions and departments. J Clin Nurs. 2004;13(1):3-10.
- Currier GW, Trenton A. Pharmacological treatment of psychotic agitation. CNS Drugs. 2002;16(4):219-28.
- Krakowski M, Czobor P. Gender differences in violent behaviors: relationship to clinical symptoms and psychosocial factors. Am J Psychiatry. 2004;161(3):459-65.

- Hastings JE, Hamberger LK. Sociodemographic predictors of violence. Psychiatr Clin North Am. 1997;20(2):323-35.
- Almeida RMM, Ferrari PF, Parmigiani S, Miczek KA. Eur J Pharmacol. 2005;526:51-64.
- Grafman J, Schwab K, Warden D. Frontal lobe injuries, violence, and aggression: a report of the Vietnam Head Injury Study. Neurology. 1996;46:1231-8.
- Hirata ES, Ferreira MP. Transtornos mentais orgânicos agudos e crônicos. In: Louza Neto MR, Motta T, Wang YP, Elkis H, ed. Psiquiatria básica. Porto Alegre: Artmed; 1995. p. 67-92.
- Tung TC, Kurcgant D, Soares OT. Transtornos psicóticos e transtorno bipolar do humor. In: Martins HS, Scalabrini Neto A, Velasco IT, eds. Emergências clínicas baseadas em evidências. São Paulo: Atheneu, 2005.
- Mavrogiorgou P, Brune M, Juckel G. The management of psychiatric emergencies. Dtsch Arztebl Int. 2011;108(13):222-30.
- National Collaborating Center for Nursing and Supportive Care. National Institute for Clinical Excellence. Violence: the short-term management of disturbed/ violent behavior in psychiatric in-patient settings and emergency departments. 2005. Disponível em: http://www.nice.org.uk/guidance/CG25.
- Allen MH, Currier GW, Hughes DH, Harde MR, Docherty JP. The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of behavioral emergencies. Postgraduate Med Special Report. 2011;1-88.
- Huf G, Coutinho ESF, Adams CE. Haloperidol mais prometazina para pacientes agitados: uma revisão sistemática. Rev Bras Psiquiatr. 2009;31(3).
- Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Compendio de psiquiatria. Porto Alegre: Artmed; 1997. p. 325-59.
- Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006;25(1):CD003476.
- Battaglia J. Pharmacological management of acute agitation. Drugs. 2005:65(9):1207-22.
- McIntoshi C, Chick J. Alcohol and the nervous system. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:16-21.
- Kosten TR, O'Connor PG. Current concepts: management of drug and alcohol withdrawal. N Engl J Med. 2003;348(18):1786-95.
- Mayo-Smith M, Michael F. Pharmacological management of alcohol withdrawal: a meta-analysis and evidence-based practice guideline. JAMA. 1997;278:144-51.
- Ribeiro M, Laranjeira R, Dunn J. Álcool e drogas: emergência psiquiátrica. In: Botega NJ, ed. Prática psiquiátrica no hospital geral: interconsulta e emergência. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2006. p. 263-81.
- DeBellis R, Smith B, Choi S, Malloy M. Management of delirium tremens. J Intensive Care Med. 2005;20:164-73.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders. 2. ed. 2006. Disponível em: http://www.psych.org.
- Testa A, Giannuzzi R, Sollazzo F, Petrongolo L, Bernardini L, Daini S. Psychiatric emergencies (part 1): psychiatric disorders causing organic symptoms. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013;17(Suppl 1):55-64.
- Testa A, Giannuzzi R, Sollazzo F, Petrongolo L, Bernardini L, Dain S. Psychiatric emergencies (part II): psychiatric disorders coexisting with organic diseases. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013;17(Suppl 1):65-85.
- Testa A, Giannuzzi R, Daini S, Bernardini L, Petrongolo L, Gentiloni Silveri N. Psychiatric emergencies (part III): psychiatric symptoms resulting from organic diseases. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013;17(Suppl 1):86-99.



Transtornos Relacionados ao Uso de Substâncias Psicoativas

André Malbergier Ricardo Abrantes do Amaral

SUMÁRIO

Introdução e definição, 662

Classificação quanto aos efeitos, 663

Classificação quanto à legislação do país, 663

Classificação quanto às consequências do uso, 663

Epidemiologia, 663

Etiologia, 664

Fisiopatologia, 664

Sistema da recompensa da droga no cérebro, 664 Sistema hipotalâmico-pituitário-adrenal, 665

Quadro clínico e diagnóstico, 665

Complicações clínicas relacionadas ao uso de substâncias

psicoativas, 666

Alcool, 666

Tabaco, 667

Cocaína, 667

Maconha, 667

Opioides, 667

Inalantes, 667

Ácido hidroxibutírico (GHB) e quetamina, 667

Anfetaminas, 668

LSD, 668

Tratamento da dependência de substâncias psicoativas, 668

Desintoxicação e síndrome de abstinência, 668

Tratamento psicoterápico, 668

Tratamento farmacológico, 689

Outras abordagens, 669

Prevenção, 669

Prognóstico, 670

Considerações finais, 670

Referências bibliográficas, 670

Introdução e definição

O uso instrumental de substâncias psicoativas (SPA) é considerado por muitos como um fator distintivo entre o ser humano e outros animais. Essa instrumentalização, de acordo com os objetivos pretendidos (êxtase religioso, efeito terapêutico, melhora de performance e da resistência psíquica e física, incremento da percepção da realidade e das atividades psíquicas, obtenção de prazer), proporciona resultados bastante diferentes para os usuários.

Existem padrões individuais de consumo que variam de intensidade ao longo de uma linha contínua¹, em que se reconhecem níveis de uso sem problemas, do uso com problemas e do uso com complicações clínicas e/ou psíquicas. A partir dos efeitos decorrentes da intoxicação aguda, que podem ocorrer em qualquer uma das relações citadas, até as complicações do uso crônico, como na dependência, diferentes níveis de atenção podem ser necessários. Ao mesmo tempo, devem ser considerados os riscos específicos de cada uma das SPA, sejam elas de uso legal ou ilegal. No mesmo plano de atenção, os profissionais de saúde devem se pautar pelo respeito à autonomia de decisão do indivíduo, da sua cultura e crença, sem abrir mão da ênfase na promoção da saúde.

Nas últimas décadas, diversos estudos têm demonstrado a importância de dois sistemas envolvidos nas respostas às SPA:

- O sistema de recompensa, um complexo de estruturas envolvendo vias mesocorticolímbicas mediadas pela dopamina, assim como mecanismos associados à neuroplasticidade das células do sistema nervoso central (SNC), como responsáveis pela passagem do uso instrumental para o uso compulsivo das SPA².
- O envolvimento de circuitos de estresse, modulados pelo sistema hipotalâmico-pituitário-adrenal, que é ativado na ausência das SPA e se relaciona ao desenvolvimento dos sintomas de abstinência e recaídas e aos estados aversivos e ansiosos³.

A abordagem do tema, entretanto, não pode dispensar uma compreensão ampla de fatores etiológicos sociais, familiares, genéticos e pessoais. Esses fatores ganham relevância quando se verifica outro aspecto relevante no tocante ao uso de SPA, o risco de progressão de níveis de uso para padrões de dependência. De acordo com estudo baseado em resultados do National Comorbidity Survey⁴, realizado nos Estados Unidos, a proporção de indivíduos que experimentou cocaína uma vez na vida nos anos 1990 e tornou-se dependente foi de 1 em 6 (cerca de 16 a 17%). No caso da maconha, a proporção foi de 1 em cada 11 (9%) usuários. Ainda segundo o mesmo estudo, o início do uso em padrão intenso de cocaína parece ter maior importância na passagem do uso para a dependência, enquanto para a maconha o padrão é mais insidioso.

Segundo o glossário de termos de psiquiatria e saúde mental da Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição (CID-10), editada pela Organização Mundial da Saúde (OMS)⁵, o termo droga é definido como:

Termo de uso variado. Em geral, refere-se a qualquer substância com o potencial de prevenir ou curar doenças ou aumentar o bem-estar físico ou mental. Em farmacologia, refere-se a qualquer agente químico que altere os processos bioquímicos e fisiológicos de tecidos ou organismos. Portanto, a droga é uma substância que é, ou pode ser, listada em uma farmacopédia. Na linguagem comum, o termo se refere a drogas psicoativas e em geral ainda mais especificamente às drogas ilícitas, as quais têm uso não médico além de qualquer uso médico. As classificações profissionais (p. ex., álcool ou outras drogas) frequentemente procuram fazer com que a cafeína, o tabaco, o álcool e outras substâncias de uso habitual não médico sejam também enquadradas como drogas, na medida em que elas são consumidas, pelo menos em parte, por seus efeitos psicoativos.

Como visto nesse exemplo, as definições do termo droga tendem a ser amplas e muitas vezes pouco específicas. Várias classificações das drogas são utilizadas na área das dependências. As mais comuns serão apresentadas a seguir.

Classificação quanto aos efeitos

- Estimulantes da atividade mental.
- Anfetaminas, cocaína, cafeína.
- Depressores da atividade mental.
- Alcool, barbitúricos, benzodiazepínicos (BDZ), opioides.
 - Perturbadores da atividade mental.
 - Maconha, LSD, mescalina, anticolinérgicos.

Classificação quanto à legislação do país

- Lícitas: há permissão legal para plantio, produção, comercialização e porte.
- Álcool, nicotina, benzodiazepínicos e outras medicações.
- Ilícitas: não há permissão legal para plantio, produção, comercialização e porte.
 - Maconha, cocaína, ecstasy.
- A partir da Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006, "Quem adquirir, guardar, tiver em depósito, transportar ou trouxer consigo, para consumo pessoal, drogas sem autorização ou em desacordo com determinação legal ou regulamentar (...)" ou ainda "(...) quem, para seu consumo pessoal, semeia, cultiva ou colhe plantas destinadas à preparação de pequena quantidade de substância ou produto capaz de causar dependência física ou psíquica" passou a ser submetido às seguintes leis:

- 1. Advertência sobre os efeitos das drogas.
- 2. Prestação de serviços à comunidade;
- Medida educativa de comparecimento a programa ou curso educativo.

Classificação quanto às consequências do uso

- Leves: drogas cujo uso é considerado pouco lesivo à saúde.
- Pesadas: drogas cujo uso é considerado muito lesivo à saúde.

Essa é uma classificação muito criticada por especialistas, pois é imprecisa e pouco clara. Algumas drogas, como a nicotina, promovem graves consequências físicas no médio e longo prazos, mas não trazem prejuízos comportamentais imediatos, como diminuição de performance escolar, violência, agressividade etc. A nicotina, portanto, é uma droga leve ou pesada?

Epidemiologia

O uso de drogas é hoje um fenômeno mundial que, nos últimos 20 anos, ultrapassou todas as fronteiras sociais, econômicas, políticas e nacionais. Segundo a OMS, 38% da população mundial com mais de 15 anos fazem uso do álcool, quase 14% são ex-usuários, e 48% nunca beberam. Na população mundial citada, 7,5 ou 16% dos usuários apresentam o beber pesado episódico, o que expressa o consumo de 60 g ou mais de álcool puro em uma ocasião, pelo menos uma vez ao mês. A United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC)6, órgão das Nações Unidas que centraliza as informações sobre consumo, tráfico e produção de drogas nos diversos países do mundo, divulgou em seu último relatório (2014) que cerca de 243 milhões de pessoas, o que corresponde a 5,2% da população mundial, entre 14 e 64 anos consumiram drogas ilícitas pelo menos uma vez nos 12 meses anteriores à pesquisa realizada em 2012. O mesmo relatório informa que pouco mais de 10% desses usuários podem ser considerados problemáticos pela regularidade do uso ou pela presença de algum transtorno mental relacionado ao uso, como a dependência.

A maconha é a droga ilícita mais utilizada no mundo, com 177 milhões de usuários, seguida pelas anfetaminas (34 milhões) e ecstasy (18 milhões), opioides (33 milhões, termo genérico para derivados naturais do ópio, sintéticos e endógenos) e opiáceos (16 milhões, grupo de opioides que incluem o ópio, a morfina e a heroína) e cocaína (17 milhões). A probabilidade de uso para os homens é 2 a 3 vezes maior que a das mulheres. Segundo o mesmo relatório, na comparação dos dados a partir da pesquisa realizada em 2009, houve aumento do uso de opioides e maconha. Embora existam variações regionais, tanto o uso como os problemas relacionados ao uso têm se mantido estáveis.

Um fenômeno que vem preocupando e que é apontado no relatório mundial é o poliuso, ou seja, o uso de duas ou mais substâncias, ao mesmo tempo ou em sequência, tanto em usuários recreacionais quanto em usuários regulares. Outra questão presente nos últimos relatórios é o aumento rápido do consumo de maconha sintética.

No Brasil, o consumo de drogas foi investigado pelo II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (II LENAD)⁷, realizado em 2012. Ainda de acordo com esse levantamento, 12,3% da população são dependentes de álcool; 10,1%, de tabaco; 1,2%, de maconha; 0,5%, de benzodiazepínicos; 0,2%, de solventes; e 0,2%, de estimulantes.

Etiologia

Diferentes fatores têm importância específica na relação que as pessoas estabelecem com as substâncias. O contato com as substâncias começa pela experimentação. Quanto mais precoce for o contato, maior a chance de surgirem problemas com o uso². Não é por acaso que restringir o acesso ao tabaco e ao álcool aos menores de 18 anos é uma política presente em quase todos os países do mundo.

A experimentação de drogas é um fenômeno comum. Na Universidade de São Paulo, segundo levantamento feito pelo GREA*, 31% dos alunos relataram já ter experimentado maconha, 8% cocaína e 38% outras drogas. Essas pesquisas tendem a apresentar valores subestimados de consumo, já que os entrevistados podem ter receio de relatar atividade ilícita, apesar de os questionários serem anônimos. Em muitos países, os índices de experimentação de maconha entre adolescentes são maiores: 75% nos EUA e 71% na Nova Zelândia.

No momento de exposição às drogas, entram em jogo os fatores de risco para o indivíduo tornar-se um dependente. Quanto maior o número de fatores de risco em um determinado sujeito, maior a chance de desenvolver o problema. São considerados fatores de risco:

- Hereditariedade: filhos de pai ou mãe dependente de droga têm mais chance de se tornarem dependentes quando experimentam droga do que os que não têm história familiar. Não se sabe ainda como essa vulnerabilidade se transmite, mas um dos fatores está relacionado ao efeito da droga no organismo. Alguns indivíduos têm mais prazer, outros têm mais desconfortos com o uso. Esses efeitos podem ser herdados geneticamente⁹.
- Psicopatologia: indivíduos com transtornos psiquiátricos têm mais chance de se envolver com a droga após a experimentação. Ansiedade, depressão, traços de personalidade como busca de sensações fortes (sensation seeking), hiperatividade e déficit de atenção são alguns dos fatores de risco.
- Pressão de grupo: muitos adolescentes têm como verdade a afirmativa "todo mundo usa". Essa sensação estimula o indivíduo a usar para poder fazer parte do grupo.
- Acesso: o acesso às drogas é muito fácil. Na maior parte das pesquisas, os sujeitos referem que encontram drogas "com facilidade".
- Situação familiar: pais mais tolerantes ao uso podem aumentar as chances de o filho usar drogas. Discur-

sos como "faz parte da idade", "é coisa de adolescente", "isto passa" podem impedir os familiares de abordar os filhos para conversar sobre o assunto. Famílias disfuncionais com conflitos, violência e pouca interação também podem predispor ao consumo de drogas.

 Falta de informação: adolescentes mal informados sobre as drogas têm mais chance de usá-la.

Outra questão importante e alvo de debates no momento é a teoria da porta de entrada. Será que usar uma droga leva ao uso de outras? Algumas pesquisas apontam que sim. Um fumante de tabaco tem 2,8 vezes mais chance de se expor à maconha do que quem não fuma tabaco. Um fumante de maconha tem 5 vezes mais chance de se expor à cocaína do que os não fumantes de maconha¹⁰.

A partir da experimentação, no entanto, diversos processos biológicos têm início, assim, o organismo passa a reagir diferentemente à substância. Com relação ao álcool, diversos estudos têm apontado o efeito da intoxicação sobre os mecanismos de estresse. O álcool é considerado um agente estressor. Inicialmente, o uso do álcool é reforçado por efeitos como o prazer, a desinibição e a aceitação social, no entanto, progressivamente o aumento do uso passa a modificar mecanismos de estresse. O modelo de uso excessivo intermediado por períodos de abstinência leva à inibição de eventos estressores a partir da intoxicação, o que leva o usuário a repetir o uso, com padrões novamente crescentes³.

Fisiopatologia

Sistema da recompensa da droga no cérebro

Estudos a partir do funcionamento do SNC de ratos sustentam que o processo de dependência de drogas pode ser o mesmo para seres humanos. As ilustrações mostradas aqui usam a informação recolhida dos estudos animais para mostrar quais áreas podem ser envolvidas em sistemas da recompensa no cérebro humano. O sistema da recompensa (Figura 1) inclui neurônios dopaminérgicos encontrados na área tegmental ventral (VTA). Esses neurônios são conectados ao núcleo accumbens (Nac) e a outras áreas, tais como o córtex pré-frontal².

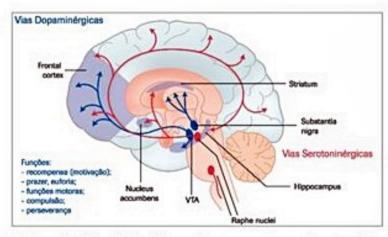


Figura 1. Ativação do sistema de recompensa por drogas psicoativas.

Fonte: National Institute on Drug Abuse - NIDA (www.nida.nih.gov).

A secreção de dopamina decorrente do uso de drogas seria maior e teria duração mais longa do que em processos fisiológicos¹¹. Dessa forma, a falta da SPA produziria uma sensação de desconforto, fenômeno conhecido com fissura (*craving*), ou seja, a expressão de um intenso desejo pela droga, que levaria o usuário a voltar a consumir e a procurar obter mais facilmente a SPA, caracterizando a perda de controle do início, do término e dos níveis de uso.

O processo de uso repetitivo das SPA com padrão compulsivo, sugerido a partir de modelos animais envolvendo vias estriatais, tem sido demonstrado por estudos com imagens como a tomografia por emissão de pósitron (PET) e a tomografia por emissão única de fóton (Spect), envolvendo a administração aguda de etanol em voluntários sadios, demonstrando a ativação de regiões estriatais consideradas intimamente relacionadas com o sistema de recompensa¹².

Sistema hipotalâmico-pituitário-adrenal

O efeito estressor agudo do álcool em roedores se inicia no núcleo paraventricular hipotalâmico e vai levar à liberação de corticosterona. Esse modelo, em humanos, corresponde à liberação de cortisol. O beber pesado episódico leva a uma resposta estressora ainda mais intensa. Processos como a tolerância neuroendócrina parecem ter um efeito redutor na resposta ao estresse em usuários crônicos e pesados de álcool³.

Quadro clínico e diagnóstico

Ao chegar para o tratamento, o usuário em geral se apresenta pressionado pelos familiares. Em outras situações, procura ajuda profissional após alguma "crise", como ameaça de separação, acidente de automóvel, problemas com a justiça etc. Diante desse quadro, o profissional de saúde deve se mostrar empático, acolhedor e evitar con-

flitos, de modo que o usuário o veja como alguém que pode ajudá-lo, e não somente listar os problemas decorrentes do uso de drogas.

Na anamnese, o profissional deve pesquisar quando e como se deu o primeiro contato com as drogas, a evolução, o período entre o primeiro uso e o início dos problemas associados. É fundamental investigar outros transtornos psiquiátricos, já que cerca de 40 a 60% dos indivíduos que procuram tratamento para dependência apresentam alguma comorbidade².

Desde o primeiro contato, o profissional deve investigar os prejuízos associados ao uso sem fazer julgamentos. A percepção dos prejuízos causados pelo consumo de drogas é fundamental para que o paciente se motive a realizar mudanças e tente atingir a abstinência.

Os modelos diagnósticos mais utilizados são os da CID-10 e da Associação Psiquiátrica Americana (Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais [DSM-IV]). O primeiro é categorial, ou seja, os quadros de abuso e dependência são entidades diagnósticas excludentes e definidas a partir de uma lista de sintomas. As síndromes associadas a cada droga são listadas no Quadro 1.

O segundo se tornou unidimensional em sua última versão (DSM 5¹³). As categorias foram substituídas por um continuum ou um modelo unidimensional, em que o número de critérios preenchidos pelos indivíduos indica a gravidade do transtorno devido ao consumo de substâncias. A partir de dois critérios, o diagnóstico do transtorno já é reconhecido.

Assim, pela nova classificação, o transtorno pode ser considerado:

- Leve 2 ou 3 dos 11 critérios pelo período de um ano.
- Moderada 4 ou 5 dos 11 critérios pelo período de um ano.
- Grave mais de 6 dos 11 critérios pelo período de um ano.

Os 11 critérios diagnósticos são:

Transtornos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Álcool (F10)	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Anfetaminas (F15)	×	×	×	×	×			×	×	×	×	×
Cafeína (F15)			×							×		×
Cannabis (F12)	×	×	×		×			×		×		
Cocaína (F14)	×	×	×	×	×			×	×	×	×	×
Alucinógenos (F16)	×	×	×		×			×	×	×		
Inalantes (F18)	×	×	×		×	×		×	×	×		
Nicotina (F17)	×			×								
Opioides (F11)	×	×	×	×	×			×			×	×
Sed/hipn/ansiol (F13)	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×

Entre parênteses estão indicados os códigos da CID-10 para cada substância.

Sed/hipn/ansiol: sedativos, hipnóticos e ansiolíticos; (1) Dependência; (2) Abuso/uso nocivo; (3) Intoxicação; (4) Abstinência; (5) Delirium; (6) Demência; (7) Transtomo amnéstico; (8) Transtomos psicóticos; (9) Transtomos do humor; (10) Transtomos da ansiedade; (11) Disfunções sexuais; (12) Transtomos do sono.

- A substância é frequentemente consumida em maiores quantidades ou por período mais longo do que o pretendido.
- Desejo persistente ou esforços mal sucedidos no sentido de reduzir ou controlar o uso da substância.
- Muito tempo é gasto em atividades necessárias para a obtenção da substância, na utilização da substância ou na recuperação de seus efeitos.
 - 4. Fissura craving, em inglês intenso desejo de uso.
- Importantes atividades sociais, ocupacionais ou recreativas são abandonadas ou reduzidas em virtude do uso da substância.
- Uso continuado apesar de problemas sociais ou interpessoais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados pelos efeitos da substância.
 - 7. Restrição do repertório de vida em função do uso.
 - 8. Manutenção do uso apesar de prejuízos físicos.
 - 9. Uso em situações de exposição a risco.
- Tolerância: doses crescentes de substâncias psicoativas são requeridas para alcançar efeitos originalmente produzidos por doses mais baixas.
- 11. Abstinência: estado de abstinência fisiológico quando o uso da substância cessou ou foi reduzido, como evidenciado por síndrome de abstinência característica para a substância ou o uso da mesma substância (ou de uma intimamente relacionada) com a intenção de aliviar ou evitar sintomas de abstinência.

Alguns instrumentos podem ser utilizados para a triagem de problemas relacionados ao uso de álcool (AUDIT, CAGE) ou álcool e outras substâncias (ASSIST). Esses instrumentos não permitem um diagnóstico seguro, mas a identificação de condições sugestivas. Testes laboratoriais podem contribuir para o diagnóstico, para o nível de gravidade do quadro e para sensibilizar os pacientes. O exame mais sensível e específico para o consumo de álcool é a gama-glutamil transferase (GGT). Marcadores como o volume corpuscular médio das hemácias (VCM), a aspartato aminotransferase (AST) e a alanina aminotransferase (ALT) podem ser úteis. A relação AST/ ALT ≥ 2 é sugestiva de doença hepática alcoólica. A detecção da droga ou de metabólitos (cocaína, maconha, opioides, anfetaminas) na urina e no cabelo pode ser útil em casos de consumo de substâncias ilícitas.

Complicações clínicas relacionadas ao uso de substâncias psicoativas

As complicações clínicas relacionadas ao uso de drogas podem ser divididas em agudas e crônicas. As manifestações agudas são predominantemente caracterizadas por urgências e emergências relacionadas aos efeitos tóxicos agudos ou à síndrome de abstinência. De acordo com a substância utilizada, o padrão é mais específico. O Quadro 2 resume alguns quadros associados às drogas mais comuns em nosso meio.

Álcool

A intoxicação aguda pelo álcool é uma ocorrência frequente em atendimentos de pronto-socorro. O álcool está relacionado a altos índices de morbimortalidade, além de problemas sociais. Existem mais de 60 causas de morte atribuíveis ao consumo de álcool¹⁴, como vários tipos de câncer, hipertensão arterial, cirrose do figado, pancreatite, acidentes e violência.

O consumo pesado de álcool aumenta o risco de hipertensão arterial¹⁵. Entretanto, o consumo de 25 g/dia (duas doses) reduz o risco de doença coronariana em 25%¹⁶.

As possíveis causas para essa associação seriam o aumento do HDL colesterol, a baixa concentração de fibri-

Álcool	Cocaína	Anfetaminas	Maconha
Intoxicação aguda: euforia, tontura, voz pastosa, ataxia, falta de coordenação motora, confusão, desorientação, coma Síndrome de abstinência alcoólica (SAA): tremores, agitação, ansiedade, hiperestimulação do sistema nervoso autônomo (taquicardia, taquipneia e aumento na temperatura corpórea), alterações de humor, náuseas, vômitos e insônia Síndrome de Wernicke: oftalmoplegia, ataxia e confusão mental Síndrome de Wernicke Korsakoff: amnésia retrógrada e anterógrada, desorientação e comprometimento da memória recente	Euforia Hiperatividade Desinibição Aumento da autoestima Estimulação sexual Desinibição eufórica Descarga adrenérgica generalizada Disforia Prejuízo da crítica Ideação de grandeza Impulsividade Hipersexualidade Excitação psicomotora Anorexia Diminuição da necessidade de sono Estados maniformes	Vermelhidão Sudorese Taquicardia (risco de arritmias) Hipertensão arterial (risco de AVE) Convulsão Hipertermia Hiperatividade Insônia Agressividade Confusão Ideação paranoide Superdosagem Hipertermia Acidose metabólica CIVD Rabdomiólise Comprometimento da função renal Fibrilação ventricular	Alteração da percepção de: espaço, cor, sons e tempo Euforia leve Sensação de bem-estar Relaxamento Riso fácil Ansiedade Disforia Pânico Dificuldade de: concentração memória (curto prazo), coordenação motora Aumento do apetite Boca seca Hiperemia conjuntival Taquicardia Hipotensão postural Hipertensão supina

nogênio e a redução da atividade plaquetária, levando à menor probabilidade de trombose em consumidores moderados de álcool. No entanto, para a saúde pública, a recomendação do aumento de consumo de 12 g/semana (1 dose) de álcool na população estaria associada ao aumento de 10% na prevalência de bebedores pesados. Portanto, o uso de álcool como fator profilático de doença cardiovascular não é aceito na atualidade.

Tabaco

O fumo atinge todo o corpo. No sistema respiratório, o fumo está associado ao câncer de pulmão em 90% dos casos entre homens e 80% entre mulheres. O risco de morrer por câncer de pulmão é mais de 23 vezes maior em homens e cerca de 13 vezes maior em mulheres que fumam do que entre os não fumantes. Outros tipos de câncer, como bexiga, cavidade oral, faringe, laringe, esôfago, rins, pâncreas e estômago, também estão associados ao fumo. O risco de desenvolvimento de doenças coronarianas é 2 a 4 vezes maior em fumantes do que em não fumantes. Doenças vasculares periféricas e aneurisma de aorta abdominal também têm sido associados ao uso do tabaco. De cada dez mortes por doenças obstrutivas de pulmão, 9 são atribuíveis ao fumo. O tabaco é responsável por um terço dos casos de câncer fatais. Entre os fumantes, as mortes por câncer são duas vezes mais comuns do que entre não fumantes. Entre fumantes pesados, o índice de risco chega a ser 4 vezes maior¹⁷. Também está associado aos casos de câncer de boca, faringe, laringe, esôfago, estômago, pâncreas, rins, ureter e bexiga, e a casos de câncer de pulmão entre não fumantes, devido ao fumo em locais fechados18.

Cocaína

A cocaína é responsável por 25% dos infartos agudos do miocárdio (IAM) em pacientes com menos de 45 anos de idade¹⁹. Seus efeitos alfa-adrenérgicos, decorrentes do bloqueio de recaptação de norepinefrina, provocam vasoconstrição coronariana, o que pode ser evidenciado pela angiografia^{17,20}. A cocaína também tem efeitos diretos sobre o coração, aumentando a demanda de oxigênio, a agregação plaquetária e a formação de trombos²¹. A creatinina quinase (CK) e a CK-MB podem apresentar-se elevadas, mesmo na ausência de IAM, devido ao aumento da atividade motora, à hipertermia e aos danos à musculatura esquelética associados ao uso. O uso de betabloqueadores ainda é controverso nesses casos, dada a sua ação de potencialização da dor precordial induzida pela cocaína²².

Os usuários de cocaína apresentam risco 14 vezes maior de desenvolver acidente vascular encefálico (AVE). Cerca de 25 a 60% dos AVE são causados por isquemia que ocorre, em 80% dos casos, no território da artéria cerebral média. O mecanismo fisiopatológico mais frequentemente relacionado é o vasoespasmo e a formação de trombos²³, desencadeados pela diminuição do fluxo sanguíneo local.

O crack (base livre ou forma alcaloide da cocaína) tem efeitos térmicos sobre as vias aéreas superiores²⁴. Tosse, hemoptise, pneumotórax, pneumomediastino, pneumopericárdio e hemotórax são complicações agudas da inalação da fumaça de crack. O pulmão de crack é o nome dado à dispneia aguda com hipóxia e, nos casos mais graves, associada a febre, hemoptise e falência respiratória²⁵. Uma das principais complicações subagudas do uso de cocaína é o edema de pulmão, diagnóstico que pode ser retardado devido à baixa faixa etária dos pacientes²⁶.

Maconha

O uso da maconha, assim como o da cocaína, está associado a quadros de enfisema bolhoso, que pode evoluir para enfisema e pneumotórax²⁷. Mesmo o uso pouco frequente de maconha pode causar queimaduras e irritação na boca e na garganta. Usuários regulares podem apresentar sintomas respiratórios semelhantes aos dos tabagistas, tais como tosse, catarro, dor no peito, maior risco de infecção pulmonar, obstrução de vias aéreas e câncer de aparelho respiratório, de cabeça e pescoço (quanto maior o consumo, maior o risco). A maconha contém agentes irritantes e hidrocarbonetos carcinogênicos (50 a 70% mais do que o tabaco), assim como aumenta a produção de enzimas que transformam essas substâncias em suas formas cancerígenas.

Opioides

Podem causar tonturas, náuseas, constipação intestinal e, dependendo da dose, depressão respiratória. As medidas de suporte devem ser iniciadas, entretanto, dependendo da gravidade do estado de alteração da consciência, pode ser necessário usar a naloxona, um bloqueador de receptores opioides. A metadona, utilizada no tratamento da dependência de opioides, é um fator importante de prolongamento do intervalo QT²⁸.

Inalantes

O uso intenso e prolongado de solventes ou aerossóis pode levar a arritmias cardíacas, parada cardíaca e morte em alguns minutos: sudden sniffing death. Essa complicação pode acontecer durante uma única sessão de inalação, mesmo em indivíduos jovens, e está associada ao abuso de substâncias como butano e propano, entre outras. O abuso de inalantes pode causar morte também por asfixia, sufocação, convulsões e coma. Neuropatia periférica pode ocorrer em usuários frequentes dessas substâncias.

Ácido hidroxibutírico (GHB) e quetamina

Algumas drogas vêm se tornando comuns para frequentadores da noite e de raves. Ecstasy, GHB e quetamina são exemplos. O uso associado de GHB e outras drogas, como o álcool, pode causar náuseas, vômitos, dificuldades respiratórias, coma e convulsões. Devido às complicações respiratórias, as medidas terapêuticas principais estão relacionadas ao suporte respiratório, como a intubação e a ventilação mecânica. A quetamina está relacionada à tontura, sensação de estar fora do corpo, confusão, desorientação, aumento da pressão arterial e problemas respiratórios.

Anfetaminas

O uso crônico de anfetaminas está relacionado à desnutrição, ao IAM, à cegueira cortical transitória, a cardiopatias irreversíveis, vasoespasmos sistêmicos e edema agudo de pulmão.

O ecstasy (metilenodioxi-metanfetamina [MDMA]), em baixas doses, pode causar náuseas, fraqueza, tremores, transpiração, movimentos involuntários dos dentes, visão borrada e rigidez muscular. Já em doses elevadas, pode haver aumento da pressão arterial, ataques de pânico, convulsões, hipertermia, lesões musculares, falência renal, desidratação, prejuízo da função cardíaca, aumento do intervalo Q-T e parada cardíaca. Uma vez que os usuários sentem sede sob efeito do MDMA, que tem entre os efeitos a secreção excessiva de hormônio antidiurético, têm sido relatados casos de óbito devido à hiponatremia²⁹. O acesso à água em locais de uso de ecstasy deve ser garantido. O uso dessa substância também está associado à falência hepática em mais de 20% dos casos em pacientes com menos de 25 anos de idade³⁰.

LSD

Atualmente encontrado em casas noturnas, o ácido lisérgico pode levar ao aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca. Usuários referem ainda perda de apetite, boca seca, transpiração, náuseas, tremores e zumbidos.

Tratamento da dependência de substâncias psicoativas

O tratamento da dependência deve ser considerado um tratamento de doença crônica³¹. Assim, deve-se atentar para o estabelecimento de uma boa relação profissional-paciente.

Logo no início da abordagem, o clínico deve avaliar a motivação do paciente para interromper o consumo da droga. Pacientes desmotivados devem ser abordados por técnicas motivacionais para se preparar para interromper o consumo da droga³².

Desintoxicação e síndrome de abstinência

O início do tratamento baseia-se na etapa de desintoxicação.

A desintoxicação pode estar associada a sintomas de abstinência. Os quadros mais bem caracterizados são os que ocorrem em usuários de álcool, tabaco e opioides. A

cocaína e a maconha também apresentam, em alguns casos, sinais e sintomas de abstinência, mas uma síndrome específica ainda não está bem caracaterizada.

A síndrome de abstinência do álcool é tratada com benzodiazepínicos, mais comumente o diazepam, em doses que variam entre 10 a 60 mg ao dia. A dose deve ser avaliada caso a caso e deve ser suficiente para obter o conforto ou a sedação do paciente. Em pacientes com prejuízos hepáticos importantes, deve ser preferido o lorazepam. Vitaminas, especialmente tiamina, devem ser utilizadas. Em casos mais intensos, a tiamina deve ser usada na via intramuscular, nos três primeiros dias. Anticonvulsivantes devem ser utilizados somente em situações em que ocorrerem convulsões de repetição. Casos de agitação psicomotora intensa podem ser tratados com haloperidol intramuscular, atentando-se para o rebaixamento do limiar convulsivo associado ao uso dos antipsicóticos.

No caso do tabaco, os sintomas de abstinência são tratados com reposição de nicotina por adesivos (doses de 7,14 e 21 mg), goma de mascar (doses de 2 e 4 mg) e pastilhas. O uso da bupropiona, na dose de 300 mg por dia, por 3 meses, é outra estratégia eficaz para o tratamento do tabagismo que pode ser inclusive associada à reposição de nicotina. A bupropiona deve ser usada com cautela em indivíduos com história de convulsões. Outra droga utilizada no tratamento do tabagismo é a vareniclina. Essa medicação parece ser mais eficaz que as outras, mas pode ser limitada pelo aparecimento de naúseas e insônia. Pacientes com transtorno de humor devem usar com cautela até que o uso esteja plenamente estudado nessa população.

Na desintoxicação dos opioides, sintomas como dilatação pupilar, sudorese, calafrios, lacrimejamento ou rinorreia, aumento do pulso em 10 batimentos por minuto e da pressão sanguínea em 10 mmHg indicam quadro grave e, nessas situações, deve-se usar metadona, um derivado opioide sintético. O período de uso da metadona pode chegar a 3 meses ou mais, havendo relatos de uso da medicação por até 6 a 24 meses. A dose da metadona deve ser avaliada caso a caso, variando entre 5 a 40 mg/dia.

Tratamento psicoterápico

O tratamento psicoterápico com maiores evidências de eficácia na literatura especializada é o modelo cognitivo-comportamental. Durante o período de uso, o paciente desenvolve a crença em alguns "mitos" que são considerados verdade por ele. Os mitos mais comuns são: "não há outra forma de ter prazer que não a droga", "fico louco se não uso drogas", "não conseguirei ir a uma festa se não usar uma droga". Esses mitos devem ser discutidos com o paciente. No primeiro momento, o profissional auxilia o paciente a atingir a abstinência. Para isso, o paciente pode ser orientado a não portar dinheiro, não frequentar lugares associados ao uso das drogas, evitar contato com pessoas que tenham usado drogas com o paciente, não usar álcool, não sair desacompanhado etc.

O paciente deve treinar também suas habilidades para recusar as drogas em situações que não possam ser evitadas. O profissional deve ajudar o paciente a desenvolver comportamentos alternativos ao uso quando estiver com desejo intenso (fissura) de consumir alguma droga.

Tratamento farmacológico

Várias medicações têm sido testadas para o tratamento da dependência de drogas. Para as drogas ilícitas mais comumente utilizadas no Brasil, cocaína, maconha e inalantes, não há estudos consistentes de eficácia satisfatória de qualquer medicamento, que, nessas situações, devem ser utilizados para tratamento das comorbidades, como depressão, ansiedade e psicoses, que quando não tratadas podem ser fatores de pior prognóstico.

No caso da cocaína, inúmeras drogas já foram testadas, com resultados ainda não consistentes. Apesar das evidências dos estudos pré-clínicos da importância da neurotransmissão dopaminérgica nas propriedades reforçadoras da cocaína e nos processos de neuroadaptação pelo seu uso crônico, manipulações farmacológicas desse sistema em ensaios clínicos usando agonistas e antagonistas têm apresentado resultados desanimadores. A síntese de agonistas parciais dopaminérgicos tem renovado as esperanças no manejo do tratamento farmacológico dessa dependência. Alguns exemplos de fármacos já testados com resultados ainda inconsistentes são topiramato, modafinil, pergolida, bupropiona, antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos de recaptação de serotonina.

Os primeiros testes para avaliação da eficácia de uma "vacina" para o tratamento da dependência de cocaína têm se mostrado promissores. Essa vacina baseia-se no bloqueio do efeito da cocaína nos indivíduos pela ligação da cocaína a uma substância que a impeça de atingir o cérebro³³. Poucos estudos foram desenvolvidos para a avaliação do tratamento farmacológico para dependência de maconha e outras drogas.

No caso do tratamento da dependência de álcool, somente dois medicamentos são regulamentados no Brasil: dissulfiram e naltrexona.

O dissulfiram age inibindo a enzima aldeido-desidrogenase, e a interação com o álcool promove intensa reação de mal-estar com rubor facial, náuseas, alterações da pressão arterial, cefaleia, entre outros. Os pacientes e familiares devem ser orientados em relação aos riscos associados. Pacientes motivados beneficiam-se desse tratamento já que a medicação é um fator incentivador da abstinência.

A naltrexona é um bloqueador de receptores opioides e associado a um número maior de dias de abstinência e a quantidades menores de álcool em dias de uso quando os usuários dessa medicação são comparados aos usuários de placebo. Os efeitos colaterais incluem náuseas e sedação. Pacientes com enzimas hepáticas alteradas devem ter cautela com essa medicação.

Outras abordagens

A família deve ser estimulada a se envolver no tratamento, já que os conflitos familiares são muito comuns. Grupos de autoajuda podem ser muito eficazes para pacientes que se adaptam ao modelo dos 12 passos.

A avaliação do tratamento deve ser vista como um processo multifatorial que envolva a abstinência e também a reabilitação psicossocial do paciente.

Prevenção

O uso de drogas em uma população específica deve ser entendido como resultado da interação de três fatores: droga, ambiente e indivíduo. A prevenção é a melhor estratégia para intervir nessa interação e diminuir o consumo.

A identificação precoce do uso nocivo de drogas, o encaminhamento adequado dos usuários com quadros de dependência e, principalmente, a multiplicação de ações preventivas devem ser desenvolvidas como uma intervenção em saúde pública. Nesse panorama, a tendência mundial é de investir na prevenção, já que as consequências do uso nocivo e da dependência acarretam maior ônus social. Além disso, quanto mais precocemente se intervém, menos se gasta e maior é a possibilidade de que a intervenção seja bem-sucedida.

Alguns fatores associados à utilização de drogas na adolescência são violência doméstica, má qualidade no relacionamento familiar, separação dos pais, comportamento agressivo precoce, falta de apoio familiar, fácil acesso a drogas, pobreza, criminalidade e baixo rendimento escolar. Frente ao crescente consumo de substâncias nessa faixa etária, múltiplas estratégias de prevenção vêm sendo propostas na tentativa de reduzir os problemas associados.

Os níveis de prevenção são três: primária, secundária e terciária.

A prevenção primária tem por objetivo evitar ou retardar a experimentação do uso de drogas. Portanto, refere-se ao trabalho que é feito junto a crianças e adolescentes que ainda não experimentaram ou que estão na idade em que costumeiramente se inicia o uso. A prevenção secundária tem como objetivo atingir as pessoas que já experimentaram e que fazem uso ocasional de drogas, com intuito de evitar que se torne nocivo, com possível evolução para a dependência. Na prevenção secundária, o encaminhamento para especialistas também pode ser indicado como uma forma preventiva de evitar danos maiores à saúde. A prevenção terciária corresponde ao tratamento da dependência. Portanto, esse tipo de atenção deve ser feito por um profissional de saúde, cabendo a outros profissionais identificar e encaminhar tais casos.

Uma modalidade de intervenção que tem despertado interesse em profissionais de saúde é a "intervenção breve", que consiste em iniciar um processo de mudança de comportamento, avaliar a motivação para essa mudança e identificar os problemas relacionados ao uso de substâncias. Essa intervenção tem como finalidade conscientizar os participantes quanto às próprias atitudes frente a comportamentos que possam estar associados ao uso de drogas. A "intervenção breve" adapta-se bem ao serviço público já que tem baixo custo, curta duração, pode ser realizada em grupo e desenvolvida por profissionais de diversas áreas. Essa intervenção é realizada por profisisonais de saúde e consiste na abordagem grupal.

A estruturação da intervenção breve é baseada em seis etapas. Essas etapas são identificadas pelo acrônimo FRAMES (em inglês), que representa as iniciais de cada palavra referente às diferentes etapas, descritas como:

- Devolutiva (feedback): apresentar e discutir resultados obtidos com aplicações de instrumentos.
- Responsabilidade (responsibility): refere-se à discussão das consequências de seus comportamentos e da responsabilidade perante eles.
- Aconselhamento (advice): corresponde às orientações sobre o consumo de drogas, fornecidas de forma clara e com embasamento científico, respeitando as necessidades e a linguagem do participante.
- Menu de alternativas (menu): ampliação do repertório de habilidades sociais frente a comportamentos de risco para uso de drogas.
- Empatia (empathic): o profissional se coloca na situação do participante, avaliando a situação de vida e exposição ao uso de álcool e drogas.
- Autoeficácia (self-efficacy): desenvolver a autoconfiança no participante, proporcionando reforço para atitudes saudáveis.

Prognóstico

A dependência de drogas é uma doença crônica. Mesmo se submetido a tratamento, o indivíduo tende a apresentar recaídas, o que não deve ser considerado necessariamente como falha ou fracasso do tratamento. O tratamento da dependência de drogas apresenta taxas de sucesso e eficácia similares às de outras doenças crônicas, como hipertensão arterial, asma ou diabete.

As drogas de abuso promovem alterações em várias áreas do cérebro. Entre elas, destaca-se o circuito de recompensa, sistema predominantemente dopaminérgico. Essas alterações promovidas pelas drogas não se extinguem rapidamente, e o indivíduo pode apresentar desejo de usar drogas (fissura) por muitos anos. Quando ocorre uma recaída grave e o indivíduo retoma o padrão abusivo, a dependência pode se restabelecer em poucos dias.

Considerações finais

A dependência de drogas é uma doença crônica, de etiologia multifatorial. O indivíduo que apresenta tal patologia deve ser avaliado por um médico psiquiatra visando detectar possíveis comorbidades que, quando não tratadas, podem prejudicar a resposta ao tratamento.

O tratamento da dependência é tão eficaz quanto o tratamento de outras doenças crônicas e deve ser preferencialmente multiprofissional e por tempo prolongado. As recaídas devem ser consideradas como esperadas para o processo terapêutico e devem ser abordadas de forma empática para evitar que o sujeito retome o padrão de consumo frequente.

A intoxicação aguda ou crônica envolve complicações clínicas e psiquiátricas bastante diferentes e, muitas vezes, específicas de acordo com o tipo de droga, a quantidade utilizada e condições pré-mórbidas. A avaliação clínica inicial de todo e qualquer usuário de drogas é indispensável em serviços de pronto atendimento ou urgência/emergência.

Referências bibliográficas

- Edwards G. A síndrome de dependência do álcool. In: Edwards G, editor. O tratamento do alcoolismo. Porto Alegre: Artmed, 1999.
- National Institutes of Health, National Institute on Drug Abuse, & United States
 of America. Drugs, brains, and behavior: The science of addiction. 2007. Revised
 February 2008, August 2010, July 2014.
- Lu Y-L, Richardson HN. Alcohol, stress hormones, and the prefrontal cortex: a proposed pathway to the dark side of addiction. Neuroscience. 2014;277:139-51.
- Wagner FA, Anthony JC. From first drug use to drug dependence: Developmental periods of risk for dependence upon marijuana, cocaine, and alcohol. Neuropsychopharmacology. 2002;26(4):479-88.
- Organização Mundial da Saúde. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993. 351p.
- United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2014. United Nations, 2014 (United Nations publication, Sales No. E.14.XI.7). Disponível em https://www.unodc.org/documents/wdr2014/World_Drug_Report_2014_web. pdf. Acesso em: 30 jun 2015.
- Laranjeira R, et al. supervisor. II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD) 2012. São Paulo: Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Políticas Públicas de Álcool e Outras Drogas (INPAD), Unifesp. 2014.
- Stempliuk VA, Barrodo LP, Andrade AG, Nicastri S, Malbergier A. Comparative study of drug use among undergraduate students at the University of São Paulo: São Paulo campus in 1996 and 2001. Rev Bras Psiquiatria. 2005;27(3):185-93.
- Lynskey MT, Heath AC, Nelson EC, Bucholz KK, Madden PA, Slutske WS, et al. Genetic and environmental contributions to cannabis dependence in a national young adult twin samples. Psychol Med. 2002;32:195-207.
- Wagner FA, Anthony JC. Into the world of illegal drug use: exposure opportunity and other mechanisms linking the use of alcohol, tobacco, marijuana, and cocaine. Am J Epidemiol. 2002;155(10):920-5.
- Kalivas PW, O'Brien C. Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. Neuropsychopharmacology 2008; 33:166-80.
- Schreckenberger M, Amberg R, Scheurich A, Lochman M, Tichy W, Klega A, et al. Acute alcohol effects on neuronal and attentional processing: striatal reward system and inhibitory sensory interactions under acute ethanol challenge. Neuropsychopharmacology. 2004;29:1527-37.
- American Psychiatric Association. DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- Rehm J, Gmel G, Sempos CT, Trevisan M. Alcohol-related morbidity and mortality. Alcohol Res Health. 2003;27(1):39-51.
- Sesso HD, Cook NR, Buring JE, Manson JE, GazianoJM. Alcohol consumption and the risk of hypertension in women and men. Hypertension. 2008;51(4):1080-7.
- Sesso HD, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, Manson JE, Gaziano JM. Seven-Year Changes in Alcohol Consumption and Subsequent Risk of Cardiovascular Disease in Men. AMA Arch Intern Med. 2000;160(17):2605-12.
- American Cancer Society, 2008. Disponível no site: http://www.cancer.org/docroot/home/index.asp. Acesso em: 30 jun 2015.
- Qureshi AI, Suri MF, Guterman LR, Hopkins LN. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Circulation. 2001;103:502-6.
- Lange RA, Cigarroa RG, Yancy Jr. CW, Willard JE, Popma JJ, Sills MN, et al. Cocaine-induced coronaryartery vasoconstriction. N Engl J Med. 1989;321:1557-62.
- Moliterno DJ, Willard JE, Lange RA, Negus BH, Boehrer JD, Glamann DB, Landau C, et al. Coronary-artery vasoconstriction induced by cocaine, cigarette smoking, or both. New Engl J Med. 1994;330:454-9.
- Hollander JE. The management of cocaine-associated myocardial ischemia. N Engl J Med. 1995;333(19):1267-72.
- Boehrer JD, Moliterno DJ, Willard JE, Hillis LD, Lange RA. Influence of labetalol on cocaine-induced coronary vasoconstriction in humans. Am J Med. 1993;94:608-10.
- Westover AN, McBride S, Haley RW. Stroke in young adults who abuse amphetamines or cocaine: a population-based study of hospitalized patients. Arch Gen Psychiatry. 2007;64:495-502.
- Tashikin DP. Airway effects of marijuana, cocaine, and other inhaled illicit agents. Curr Op Pulmon Med. 2001;7:43-61.

- 25. Forrester JM, Steele AW, Waldron JA, Parsons PE. Crack lung: an acute pulmonary syndrome with a spectrum of clinical and histopathologic findings. Am Rev Respiratory Dis. 1990;142:462.
- 26. Haim DY, Lippmann ML, Goldberg SK, Walkenstein MD. The pulmonary complications of crack cocaine. A comprehensive review. Chest. 1995;107:233-240.
- 27. Johnson MK, Smith RP, Morrison D, Laszlo G, White RJ. Large lung bullae in
- marijuana smokers. Thorax. 2000;55:340-2. 28. Ehret GB, Voide C, Gex-Fabry M, Chabert J, Shah D, Broers B, et al. Drug-induced long QT syndrome in injection drug users receiving methadone: high frequency in hospitalized patients and risk factors. Arch Int Med. 2006;166:1280-7.
- 29. Hartung TK, Schoefield E, Short AI, Parr MJ, Henry JA. Hyponatremic states following 3,4-methiylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') ingestion. QJM. 2002;95:431-7.
- 30. Andreu V, Mas A, Bruguera M, Salmeron JM, Moreno V, Nogue S, Rodes J. Ecstasy: a common cause of severe acute hepatotoxicity. J Hepatol. 1998;29:394-7.
- 31. O'Brien CP, McLellan AT. Myths about the treatment of addiction. Lancet. 1996;347:237-40.
- 32. Oliveira Jr. HP, Malbergier A. Assessment of motivation for treatment in alcohol dependent patients who sought treatment at a specialized medical service. Rev Bras Psiquiatria. 2003;25(1):5-10.
- 33. Kantak KM. Vaccines against drugs of abuse: a viable treatment option? Drugs. 2003;63(4):341-52.



Ansiedade e Transtornos de Ansiedade

Márcio Bernik Fábio Corregiari Felipe Corchs

SUMÁRIO

Introdução e definições, 672 Dados epidemiológicos, 673

Transtorno de pânico e agorafobia, 673

Transtorno de ansiedade generalizada, 673

Transtorno de estresse pós-traumático e transtorno de estresse

agudo, 673

Fobias, 674

Etiologia e fisiopatologia, 674

Quadro clínico, 675

História clínica, 675

Exame clínico, 676

Diagnóstico e exames complementares, 676

Transtorno de pánico, 676

Agorafobia, 677

Transtorno de ansiedade generalizada, 677

Transtorno de estresse pós-traumático e transtorno de estresse

agudo, 677

Fobias, 678

Exames complementares, 678

Tratamento médico, 680

Transtorno de ansiedade generalizada, 680

Transtorno de pánico, 682

Transtorno de estresse pós-traumático e transtomo de estresse

Transtorno de ansiedade social (fobia social), 684

Fobias específicas, 686

Considerações finais, 686

Referências bibliográficas, 686

Introdução e definições

Apesar da vivência universal do medo e da ansiedade, é difícil estabelecer uma definição consensual das emoções. Define-se a ansiedade como um estado emocional com valor motivacional negativo (i. e., aversiva). Ela se caracteriza por sensação de desconforto mental, inquietação interna, temor ou preocupação exagerada quanto ao futuro, acompanhados de uma série de sensações corporais características, como tontura, secura na boca, sensação de vazio no estômago, aperto no peito, batimentos cardíacos acelerados, suores, calafrios, tremores, formigamentos, cãibras, urgência para urinar e cólicas abdominais, na ausência de outras doenças ou condições médicas que os justifiquem. Popularmente, trata-se de "nervosismo", "cabeça ruim", "gastura", "agonia" ou "aflição". Na ansiedade, sempre existe um estado de conflito entre a busca de gratificação e a evitação do risco.

Tradicionalmente, o medo é diferenciado da ansiedade pela presença de um objeto desencadeante claramente delimitado. Não há mais conflito, sobrepõe-se a evitação de risco. O medo é uma reação a um perigo específico, observável, enquanto a ansiedade é uma apreensão difusa, sem objeto definido. O medo é relacionado a algo que o provocou, uma sensação de espanto ou terror, sempre com imobilidade, paralisia ou fuga ordenada. Algumas vezes, o medo e a ansiedade são minimizados por comportamentos de esquiva que podem se tornar disseminados e altamente incapacitantes.

Por se tratar de estados emocionais presentes na vida psíquica normal, cabe ao médico diferenciar a ansiedade normal da patológica, área de atuação da medicina. A ansiedade patológica ocorre quando o estado emocional passa a ser disfuncional (i. e., traz prejuízos sociofuncionais e/ou sofrimento relevante para o indivíduo). Outra situação é aquela na qual, mesmo sem disfunção, existe sofrimento excessivo. Para que um transtorno de ansiedade seja diagnosticado, os sintomas não podem ser atribuídos aos efeitos fisiológicos de uma substância (intoxicação ou abstinência) nem a uma condição médica geral (p. ex., hipertireoidismo).

O diagnóstico dos transtornos mentais ainda é quase inteiramente baseado nos relatos do paciente, de seus familiares ou responsáveis e em observações do médico durante a consulta. Baseia-se principalmente em um corte transversal dos sinais e sintomas apresentados que precisam preencher os critérios diagnósticos estabelecidos nas classificações internacionais. Uma compreensão da evolução do curso da doença e o uso de marcadores biológicos para confirmar ou refutar os diagnósticos ainda estão nos seus primórdios.

O sintoma de ansiedade pode ocorrer primariamente (i. e., em um transtorno de ansiedade), ser secundário a outro transtorno psiquiátrico ou ainda secundário a doenças não psiquiátricas.

Aqui será utilizada a classificação do DSM-5¹. O capítulo de transtornos de ansiedade do DSM-5 não inclui mais o transtorno obsessivo-compulsivo e os transtornos relacionados, assim como os transtornos relacionados a traumas e estressores (incluindo o transtorno de estresse pós-traumático e o transtorno de estresse agudo). No DSM-5, estão definidas onze categorias de transtornos de ansiedade: transtorno de ansiedade de separação, mutismo seletivo, fobias específicas, transtorno de ansiedade social (fobia social), transtorno de pânico, agorafobia, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade induzido por substância/medicação, transtorno de ansiedade por conta de outra condição médica, outro transtorno de ansiedade especificado e transtorno de ansiedade não especificado.

Dados epidemiológicos

Os transtornos mentais e por uso de substância são a principal causa de incapacitação não fatal no mundo e os transtornos de ansiedade são a segunda principal causa entre os transtornos mentais e por uso de substância, superados apenas pelos transtornos depressivos?.

Um estudo americano que envolveu quinze centros de atenção primária mostrou uma prevalência consideravelmente elevada de diversos transtornos de ansiedade². Dos 965 pacientes avaliados, 19,5% apresentavam pelo menos um transtorno de ansiedade, sendo os mais comuns o transtorno de estresse pós-traumático (8,6%), o transtorno de ansiedade generalizada (7,6%), o transtorno de pânico (6,8%) e o transtorno de ansiedade social (6,2%). Além disso, esse estudo mostrou que a incapacidade aumentava conforme crescia o número de diagnósticos de transtornos de ansiedade e que mais de 40% dos pacientes com pelo menos um transtorno de ansiedade em acompanhamento em uma unidade de atenção primária não estavam recebendo nenhum tratamento para o transtorno ansioso.

Transtorno de pânico e agorafobia

Existem grandes divergências nas estimativas de prevalência do transtorno de pânico e de agorafobia, além de mudanças nessas estimativas ao longo do tempo. A prevalência de agorafobia foi estimada anteriormente em 0,5%, com base em amostras populacionais do final da década de 1960. Entretanto, estudos epidemiológicos mais recentes mostraram prevalências significativamente maiores. A prevalência do transtorno de pânico com agorafobia (TPA) ao longo da vida é estimada entre 1,5 e 3,5%, sendo a prevalência em 1 ano estimada entre 1 e 2%. A National Comorbidity Survey, conduzida nos Estados Unidos, relatou prevalência de 3,7% ao longo da vida para TP sem agorafobia; 1,1% para TP com agorafobia; e 0,8%, para agorafobia sem transtorno de pânico³.

Pode parecer surpreendente, mas a prevalência ao longo da vida de crises de pânico isoladas (sem TP) foi de 22,7%.

Em geral, o transtorno de pânico é uma doença da adolescência e do início da vida adulta. A idade de início no Epidemiologic Catchment Area (ECA), estudo conduzido com mais de 18 mil norte-americanos, mostrou uma distribuição bimodal, com maior pico de início de sintomas entre 15 e 24 anos⁴. Uma observação interessante é que a maioria dos ataques de pânico inesperados ocorre durante ou pouco após a puberdade. Um dos achados mais consistentes em estudos clínicos e na comunidade de diferentes culturas é que as mulheres apresentam uma incidência ao menos duas vezes maior que os homens.

Segundo estudo epidemiológico realizado na área de captação do HCFMUSP em São Paulo⁵, a prevalência ao longo da vida dos indivíduos estudados foi de 1,6% para o transtorno do pânico e 2,1% para a agorafobia. No mesmo estudo, a prevalência nos últimos 12 meses foi de 1,1% para transtorno de pânico (com 56,6% sendo considerados casos graves) e 1,6% para agorafobia sem pânico (57,4% graves)³¹.

Transtorno de ansiedade generalizada

A replicação do National Comorbidity Survey mostrou uma prevalência em 12 meses de 3,1% para o transtorno de ansiedade generalizada (TAG)utilizando critérios do DSM-IV⁶. Esse transtorno é significativamente comum em serviços de atenção primária, podendo chegar a uma prevalência atual e ao longo da vida de 22 e 40%, respectivamente, entre utilizadores frequentes de serviços de saúde. Há uma prevalência cerca de duas vezes maior nas mulheres. No estudo brasileiro citado anteriormente, a prevalência de TAG foi de 4,2% ao longo da vida⁵ e 2,3% nos últimos 12 meses (41,9% de casos graves)³¹.

Transtorno de estresse pós-traumático e transtorno de estresse agudo

Estima-se que entre 40 e 90% dos adultos já passaram por ao menos um evento potencialmente traumático em suas vidas. Apesar disso, apenas 25% dos que sofreram um ou mais traumas na vida desenvolverão transtorno do estresse pós-traumático (TEPT), de forma que a prevalência de TEPT ao longo da vida é de cerca de 8 a 9% da população. Em São Paulo, a prevalência nos últimos 12 meses de TEPT foi de 1,6% com 51,1% dos casos considerados graves31. Nessa amostra, 54,6% já haviam passado por pelo menos um evento traumático (17,6% por dois eventos e 6,1% por três ou mais). Os eventos mais comuns foram: presenciar alguém sendo ferido ou morto (35,7%), ser assaltado ou ameaçado com uma arma (34%), ser perseguido (5,5%) e ver uma pessoa próxima ser sequestrada, torturada ou violentada (5,2%). A exposição à violência urbana também esteve associada com a gravidade dos transtornos mentais associados. Enquanto 20% daqueles expostos a um ou dois eventos traumáticos apresentavam transtorno mental moderado a grave, esse número subiu para 40% entre os que foram expostos a três ou mais³¹.

Fobias

Além da agorafobia, ligada ao transtorno de pânico, as fobias podem ser divididas em fobia social e fobias específicas. As fobias específicas são o quadro psiquiátrico mais frequente na comunidade. Os dados brasileiros mostram uma elevada prevalência de fobias ao longo da vida, sendo de 3,5% no caso da fobia social e 4,8% no caso das fobias específicas³. A prevalência em 12 meses foi de 10,6% para a fobia específica (35% de casos graves) e de 3,9% para a fobia social (55,6% graves)³¹.

Etiologia e fisiopatologia

A principal função do medo e da ansiedade é atuar como uma sinalização de perigo ou ameaça, desencadeando uma resposta adequada e adaptativa. Os animais podem aprender a temer situações em que foram previamente expostos à dor ou ao estresse, mostrando, subsequentemente, comportamento de esquiva ativa ou passiva quando confrontados com situações semelhantes. Alguns animais também apresentam reações de medo inatas. A ansiedade pode ser separada do medo e conceituada como uma resposta generalizada a uma ameaça indefinida ou a um conflito interno, enquanto o medo está direcionado a uma ameaça exterior reconhecida. A ansiedade envolve também a percepção de ausência de controle em relação a ameaças possíveis ou futuras, enquanto, no medo, o perigo está presente. Não há, porém, risco iminente de destruição do organismo (reações de fuga e luta ou ataques de pânico). Existem evidências de diferenças importantes na resposta neurobiológica de acordo com a proximidade da ameaça.

A ativação autonômica e o aumento do estado de alerta estão entre as primeiras reações comportamentais observadas em situações de medo ou ansiedade. O locus ceruleus (LC), estrutura do tronco cerebral, tem papel central no estado de alerta e é altamente responsivo a estímulos eliciadores de estresse. Em geral, para se obter ativação intensa do LC é necessário apresentar estímulos ameaçadores, e não apenas novos ou desconhecidos. Modelos recentes sugerem que o LC tem uma atividade basal que leva à avaliação atenciosa do ambiente, com respostas comportamentais diversificadas e variáveis. Sua ativação fásica promove a focalização da atenção e respostas estereotipadas.

A inibição de comportamentos em andamento é uma das primeiras manifestações do medo ou da ansiedade. Segundo o modelo de Gray, a vulnerabilidade à ansiedade está relacionada à atividade do sistema de inibição comportamental septo-hipocampal (SICS). Este seria um dos principais sistemas emocionais, incluindo também o sistema de aproximação comportamental e o sistema de luta e fuga⁵. A função básica do SICS é comparar o estímulo real e o antecipado, com base em familiaridades estocadas na memória. Se houver discrepância, ou se o estímu-

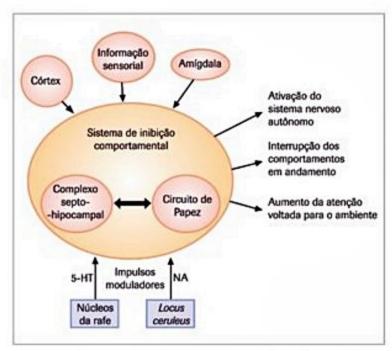


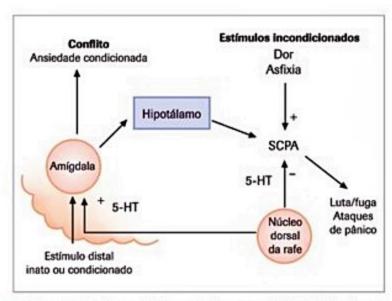
Figura 1. O sistema de inibição comportamental conforme descrição de Gray e McNaughton⁸.

5-HT: serotonina; NA: noradrenalina.

lo esperado for aversivo, os comportamentos em andamento serão inibidos e ocorrerá aumento do alerta e da atenção direcionada ao ambiente. A ativação do SICS é desencadeada por estímulos novos ou desconhecidos, ou pela antecipação de punição, e se relaciona com a ansiedade antecipatória.

O sistema noradrenérgico ascendente e o SICS parecem ter funções complementares, e o primeiro mantém um estado de alerta basal e reage a perigos próximos, enquanto o segundo aumenta o estado de alerta diante de sinais de punição (estímulos condicionados) ou estímulos novos.

Em todas as espécies de mamíferos, existem três regiões cerebrais que, quando estimuladas, eliciam respostas completas de medo: as áreas laterais e centrais da amígdala,



■ Figura 2. Duplo papel de serotonina na ansiedade tônica (generalizada; ação na amígdala) e nos ataques de pânico (ação na substância cinzenta periaquedutal; SCPA).
5-HT; serotonina.

o hipotálamo anterior e medial e áreas específicas da substância cinzenta periaquedutal (SCP). Esse circuito, com origem na amígdala, passando pelo hipotálamo e depois para a SCP, é chamado de sistema executivo do medo, pois deflagra as reações de congelamento, luta e fuga e as reações autonômicas. Como a estimulação da SCP produz reações muito similares a ataques de pânico, essa região vem sendo diretamente implicada no transtorno de pânico. O circuito recebe projeções serotoninérgicas que diminuem a probabilidade de que as reações sejam desencadeadas, explicando a ação antipânico de drogas pró-serotoninérgicas, como os antidepressivos⁹.

Com base em resultados de estudos em animais, o pesquisador brasileiro Frederico Graeff propôs uma ação dual da serotonina na ansiedade, postulando que a 5-HT aumentaria o medo condicionado na amígdala ao mesmo tempo em que inibiria reações inatas de medo mediadas pela SCP. A via serotoninérgica ascendente originária do núcleo dorsal da rafe (NDR), que enerva a amígdala e o córtex frontal, facilitaria o medo condicionado, enquanto a via NDR-periventricular, que enerva a SCP, inibiria reações de luta e fuga inatas. Assim, a ativação da neurotransmissão serotoninérgica favoreceria respostas complexas e aprendidas em detrimento de respostas estereotipadas, inatas e geralmente menos organizadas.

Diferenças individuais na sensibilidade a ameaças ou estresse e nas estratégias de enfrentamento e padrão de reações afetivas (temperamento) são fatores predisponentes para os transtornos de ansiedade. Tanto fatores genéticos como ambientais vêm sendo implicados.

Uma base genética para diversos transtornos de ansiedade está bem estabelecida em estudos familiares, de gêmeos e de adoção. Por exemplo, uma revisão e metanálise da epidemiologia genética para o transtorno de pânico mostrou que estudos de família indicam um forte componente familiar. O risco de ocorrência de TP em parentes de primeiro grau de pessoas com TP é de cerca de 10%, enquanto em parentes não de primeiro grau é de 2,1%. Estudos com gêmeos mostraram achados consistentes que indicam que 30 a 40% da variabilidade na expressão do TP é atribuível à genética, sendo a variabilidade restante atribuível a fatores ambientais¹⁰.

O papel de influências ambientais na etiologia da ansiedade também está bem estabelecido. Experiências adversas precoces são um fator de risco importante para o desenvolvimento desses transtornos. Estresse pré-natal em modelos animais mostrou alterar permanentemente comportamentos relacionados à ansiedade, como estratégias de enfrentamento por meio da regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

Quadro clínico

História clínica

Os ataques de pânico são episódios de medo intenso acompanhado de vários sintomas físicos e cognitivos. Após o início, os sintomas atingem um pico em até 10 minutos e têm duração autolimitada. Os sintomas físicos incluem palpitações, sudorese, tremores, sensação de falta de ar ou sufocamento, parestesias, tontura, náuseas, dor ou aperto no peito. Os sintomas cognitivos comuns são sensação de morte iminente, medo de sofrer um ataque cardíaco, de perder o controle ou de enlouquecer (Quadro 1)¹.

Após a caracterização da ocorrência de ataques de pânico, o passo seguinte é definir se os ataques são apenas situacionais ou se ocorrem ataques de pânico espontâneos ao longo do quadro. A presença de ataques espontâneos é essencial para o diagnóstico de transtorno de pânico. Ataques situacionais têm desencadeantes específicos, por exemplo, situações sociais (na fobia social) ou presença de objetos específicos, como insetos ou animais (na fobia específica).

A ansiedade tônica ou generalizada se caracteriza pela presença de expectativa apreensiva ou preocupação. Na realidade, a preocupação excessiva e suas consequências neurobiológicas são comuns a todos os transtornos de ansiedade. O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) ocorre quando a preocupação excessiva ou incontrolável com questões cotidianas é a característica central. Ele deve ser diferenciado da preocupação restrita a temas específicos, como obsessões no transtorno obsessivo-compulsivo, possibilidade de ocorrência de ataques de pânico no transtorno de pânico, ou um possível defeito na aparência no transtorno dismórfico corporal. Assim, no TAG, a

Quadro 1. Critérios para ataque de pânico segundo o DSM-51

Um período distinto de intenso temor ou desconforto que atinge o pico em minutos no qual ocorrem quatro ou mais dos sintomas a seguir*:

- palpitações ou ritmo cardíaco acelerado
- 2. sudorese
- 3. tremores ou abalos
- 4. sensações de falta de ar ou sufocamento
- 5. sensações de asfixia
- dor ou desconforto torácico
- náusea ou desconforto abdominal
- 8. sensação de tontura, instabilidade, vertigem ou desmaio
- sensações de calafrios ou ondas de calor
- 10. parestesias (adormecimentos ou sensação de formigamento)
- desrealização (sensações de irrealidade) ou despersonalização (estar distanciado de si mesmo)
- 12. medo de perder o controle ou enlouquecer
- 13. medo de morrer

"Os sintomas são apresentados com o propósito de identificar um ataque de pânico; entretanto, este não é um transtorno mental e não pode ser codificado. Ataques de pânico ocorrem no contexto de qualquer transtorno de ansiedade, assim como de outros transtornos mentais (p. ex., transtornos depressivos, transtorno de estresse pós-traumático, transtornos por uso de substâncias) e em algumas condições médicas (p. ex., cardiacas, respiratórias, vestibulares, gastrintestinais). Quando a presença de um ataque de pânico é identificada, ele deve ser assinalado como um especificador (p. ex., "transtorno de estresse pós-traumático com ataques de pânico"). Para o transtorno de pânico, a presença de ataque de pânico está contida nos critérios para o transtorno e ataque de pânico não é usado como especificador.

Sintomas culturalmente específicos (p. ex., zumbido, dor cervical, cefaleia e gritos ou choro incontroláveis) podem ser vistos. Esses sintomas não devem contar como um dos quatro sintomas exigidos.

O surgimento abruto pode ocorrer a partir de um estado de calma ou de ansiedade. preocupação toma vários aspectos da vida da pessoa, incluindo saúde, filhos, futuro, questões financeiras, trabalho, entre outras.

A presença de sintomas de ansiedade e depressivos concomitantemente é muito frequente. É comum tanto o surgimento de depressão como a complicação de um transtorno de ansiedade de base, por exemplo, surgimento de sintomas de ansiedade durante episódios depressivos. Dessa forma, deve-se priorizar o diagnóstico do transtorno do humor quando os sintomas de ansiedade surgirem somente durante um episódio de depressão.

Na história clínica, também é essencial caracterizar se o início dos sintomas de ansiedade teve relação com o uso ou a abstinência de substâncias. De maneira geral, drogas ativadoras, como cafeína, cocaína e anfetaminas, aumentam a ansiedade durante a intoxicação, enquanto drogas depressoras do SNC, como álcool e benzodiazepínicos (BDZ), podem provocar sintomas de ansiedade quando retiradas.

Indícios de transtorno de ansiedade secundário à condição médica geral devem ser pesquisados. Problemas endocrinológicos, cardíacos ou neurológicos podem mimetizar quadros primários de ansiedade. Sintomas atípicos são indícios de ansiedade secundária, como turvação de consciência, períodos de confusão mental, liberação esfincteriana e sintomas físicos não associados a sintomas psíquicos, como taquicardia isolada.

Exame clínico

Durante o ataque de pânico, geralmente ocorre aumento da frequência cardíaca, da frequência respiratória e da pressão arterial. Ocorrem vasoconstrição periférica e sudorese profusa. A hiperventilação pode levar a alcalose respiratória, evoluindo com parestesias, cãibras e contraturas musculares. Apesar da queixa de falta de ar, a ausculta pulmonar não evidencia sibilação, assim como não estão presentes sinais de dispneia.

A ansiedade tônica excessiva pode levar a contraturas musculares e tremores, mas em geral o exame físico apresenta poucos achados. Esse exame deve buscar indícios de outras causas, como alterações no exame neurológico, exoftalmia, emagrecimento, arritmias e sibilos.

Diagnóstico e exames complementares

Transtorno de pânico

No transtorno de pânico (TP), o indivíduo apresenta ataques de pânico recorrentes e inesperados. Os ataques de pânico são definidos como crises súbitas de intensos sintomas de ansiedade que atingem um pico em alguns minutos. Ocorrem sintomas físicos (como falta de ar, palpitação, tremores, parestesias) e cognitivos (p. ex., medo de ter um ataque cardíaco, desmaiar ou enlouquecer). Além disso, o paciente preocupa-se persistentemente com a possibilidade de novos ataques ou muda seu comportamento de maneira disfuncional por conta dos ataques de pânico (p. ex., evita exercícios ou lugares desconhecidos) (Quadro 2).

Ataques de pânico podem ocorrer em qualquer transtorno de ansiedade ou mesmo em outros transtornos mentais. Podem funcionar como um marcador de gravidade e, dessa forma, são considerados no DSM-5 como especificadores em outros transtornos (p. ex., depressão maior com ataques de pânico). No DSM-5, o transtorno de pânico e a agorafobia são considerados diagnósticos separados. Assim, deixam de existir os diagnósticos de transtorno de pânico com agorafobia, transtorno de pânico sem agorafobia e agorafobia sem história de transtorno de pânico. As duas condições podem ser diagnosticadas separadamente ou em comorbidade.

Quadro 2. Critérios para transtomo de pânico segundo o DSM-51

- A. Ataques de pânico inesperados e recorrentes. Um ataque de pânico é um período distinto de intenso temor ou desconforto que atinge o pico em minutos no qual ocorrem quatro ou mais dos sintomas a seguir*:
 - 1. palpitações ou ritmo cardíaco acelerado
 - 2. sudorese
 - 3. tremores ou abalos
 - 4 sensações de falta de ar ou sufocamento
 - 5 sensações de asfixia
 - 6 dor ou desconforto torácico
 - 7 náusea ou desconforto abdominal
 - 8 sensação de tontura, instabilidade, vertigem ou desmaio
 - 9 sensações de calafrios ou ondas de calor
 - 10 parestesias (adormecimentos ou sensação de formigamento)
 - 11 desrealização (sensações de irrealidade) ou despersonalização (estar distanciado de si mesmo)
 - 12 medo de perder o controle ou enlouquecer
 - 13 medo de morrer
- B. Pelo menos um dos ataques foi seguido por 1 mês (ou mais) de uma ou ambas das seguintes características:
 - Preocupação persistente acerca de ter ataques adicionais ou das suas consequências (p. ex., perder o controle, ter um ataque cardíaco. "ficar louco")
 - Uma alteração comportamental significativa e desadaptativa relacionada aos ataques (p. ex., comportamentos com o objetivo de evitar ataques de pânico, como evitar exercícios ou situação não familiares)
- C. Os ataques de pânico não podem ser atribuídos aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento) ou a uma condição médica geral (p. ex., hipertireoidismo, doenças cardiopulmonares)
- D. O transtorno não é melhor explicado por outro transtorno mental (p. ex., os ataques de pânico não ocorrem apenas em resposta a situações sociais temidas como no transtorno de ansiedade social; em resposta a objetos ou situações fóbicas circunscritas como na fobia específica; em resposta a obsessões no transtorno obsessivo-compulsivo; em resposta a lembranças de eventos traumáticos no transtorno de estresse pós-traumático ou em resposta à separação de figuras de vinculação como no transtorno de ansiedade de separação)
- O surgimento abruto pode ocorrer a partir de um estado de calma ou de ansiedade.

Sintomas culturalmente específicos (p. ex., zumbido, dor cervical, cefaleia e gritos ou choro incontroláveis) podem ser vistos. Esses sintomas não devem contar como um dos quatro sintomas exigidos.

Agorafobia

A característica central é o medo de duas ou mais das seguintes situações: usar transporte público, estar em locais abertos, estar em lugares fechados, permanecer em uma fila ou em meio à multidão ou estar fora de casa sozinho em outras situações. Essas situações são temidas, pois o indivíduo considera difícil escapar delas ou que a ajuda pode não estar disponível caso apresente sintomas semelhantes ao pânico ou outros sintomas incapacitantes ou embaraçosos. Essas situações quase sempre provocam medo ou ansiedade, são evitadas frequentemente ou enfrentadas apenas com a companhia de alguém (Quadro 3).

Transtorno de ansiedade generalizada

O TAG é um transtorno crônico que envolve ansiedade excessiva e preocupações sobre diversos eventos ou situações, incluindo, por exemplo, o desempenho no trabalho ou acadêmico, que o indivíduo considera difícil de controlar. As preocupações ocorrem na maioria dos dias por pelo menos 6 meses. Além dos sintomas psíquicos, os pacientes manifestam sintomas físicos como tensão muscular, mãos úmidas e frias, boca seca, sudorese, náusea, diarreia, desejo frequente de urinar e dores no corpo. Os sintomas psicológicos também podem incluir irritabilidade, insônia, dificuldade de concentração e falhas de memória (Quadro 4).

Transtorno de estresse pós-traumático e transtorno de estresse agudo

No DSM-5, o TEPT e o transtorno de estresse agudo foram deslocados para um capítulo a parte, o de transtornos relacionados a traumas e estressores, juntamente com o transtorno da vinculação reativo, o transtorno de engajamento social desinibido, os transtornos de ajustamento, outros transtornos relacionados a traumas e estressores e transtorno relacionado a trauma ou estressor não especificado. A nova edição do *Manual diagnóstico* reconhece que o sofrimento psíquico que se segue a eventos traumáticos ou estressores pode ter expressões variáveis. Algumas vezes, sintomas de ansiedade predominam, mas pode haver predomínio de sintomas disfóricos, anedônicos, dissociativos ou ainda crises de raiva e agressividade (Quadro 5).

O critério de exposição ao evento traumático foi modificado para especificar a maneira como o evento foi vivenciado:

- Exposição a morte, ferimento grave ou violência sexual reais ou ameaçados em uma ou mais das seguintes maneiras:
 - Vivenciando diretamente o(s) evento(s).
- Testemunhar pessoalmente o(s) evento(s) enquanto ocorriam com outras pessoas.
- Ficar sabendo que o(s) evento(s) traumático(s) ocorreram com um familiar ou um amigo próximo. No caso de morte ou ameaça de morte de um familiar ou amigo, o evento deve ter sido violento ou acidental.

Quadro 3. Critérios para agorafobia segundo o DSM-51

- A. Medo ou ansiedade marcantes acerca de duas (ou mais) das cinco situações seguintes:
 - Usar transporte público (p. ex., automóveis, ônibus, trens, barcos, aviões)
 - Estar em locais abertos (p. ex., estacionamentos, mercados, pontes)
 - 3. Estar em lugares fechados (p. ex., lojas, teatros, cinemas)
 - 4. Ficar em uma fila ou em meio à multidão
 - 5. Estar fora de casa sozinho(a)
- B. O indivíduo teme ou evita essas situações por conta de pensamentos de que o escape pode ser difícil ou a ajuda pode não estar disponível caso desenvolva sintomas semelhantes ao pânico ou outros sintomas incapacitantes ou embaraçosos (p. ex., medo de cair em idosos; medo de incontinência)
- As situações agorafóbicas quase sempre provocam medo ou ansiedade
- As situações agorafóbicas são ativamente evitadas, exigem a presença de uma companhia ou são enfrentadas com medo ou ansiedade intensos
- E. O medo e a ansiedade são desproporcionais ao perigo real oferecido pelas situações agorafóbicas e ao contexto sociocultural
- F. O medo, a ansiedade ou a esquiva são persistentes, tipicamente durando 6 meses ou mais
- G. O medo, a ansiedade ou a esquiva provocam sofrimento clinicamente significativo ou comprometimento social, ocupacional ou em outras áreas importantes do funcionamento
- H. Se outra condição médica (p. ex., doença inflamatória intestinal, doença de Parkinson) estiver presente, o medo, a ansiedade ou a esquiva são claramente excessivos
- I. O medo, a ansiedade ou a esquiva não são melhor explicados por sintomas de outro transtorno mental por exemplo, os sintomas não estão confinados à fobia específica, tipo situacional; não envolvem apenas situações sociais (como no transtorno de ansiedade social); e não estão relacionados exclusivamente a obsessões (como no transtorno obsessivo-compulsivo), falhas ou defeitos percebidos na aparência física (como no transtorno dismórfico corporal), lembranças de eventos traumáticos (como no transtorno de estresse pós-traumático) ou medo de separação (transtorno de ansiedade de separação)

A agorafobia é diagnosticada independentemente da presença de transtorno de pânico. Caso a apresentação do indivíduo preencha os critérios para transtorno de pânico e agorafobia, os dois diagnósticos devem ser assinalados.

4. Experimentar exposição repetida ou extrema a detalhes aversivos do(s) evento(s) traumático(s), por exemplo, os primeiros socorristas que recolheram restos humanos, policiais repetidamente expostos a abusos infantis. O critério que exigia que o evento fosse vivenciado com reações de medo, impotência ou horror intenso foi excluído.

O diagnóstico de transtorno de estresse agudo exige a presença de nove sintomas de uma lista de 14 que incluem sintomas de intrusão, humor negativo, dissociativos e de ativação.

- O TEPT possui agora quatro, em vez de três, agrupamentos de sintomas:
- Reexperimentação memórias recorrentes, intrusivas e involuntárias; pesadelos recorrentes, reações disso-

Quadro 4. Critérios diagnósticos para transtomo de ansiedade generalizada de acordo com o DSM-51

- A. Ansiedade e preocupação excessivas (expectativa apreensiva), ocorrendo em mais dias do que não ocorre por pelo menos 6 meses, sobre diversos eventos ou atividades (como trabalho ou desempenho escolar)
- B. O indivíduo considera difícil controlar a preocupação
- C. A ansiedade e a preocupação estão associadas com três (ou mais) dos seguintes seis sintomas (com pelo menos alguns sintomas estando presentes por mais dias do que estiveram ausentes pelos últimos 6 meses)*:
 - 1. Inquietação ou sentir-se com os nervos à flor da pele
 - 2. Sentir-se fatigado com facilidade
 - 3. Dificuldade de concentração ou ter brancos
 - 4. Irritabilidade
 - 5. Tensão muscular
 - Distúrbios de sono (dificuldade de adormecer ou permanecer dormindo ou sono inquieto e n\u00e3o satisfat\u00f3rio)
- A ansiedade, a preocupação ou os sintomas físicos provocam sofrimento clinicamente significativo ou comprometimento social, ocupacional ou em outras áreas importantes do funcionamento
- E. O distúrbio não pode ser atribuído aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., uma droga de abuso, uma medicação) ou a outra condição médica (p. ex., hipertireoidismo)
- F. O distúrbio não é melhor explicado por outro transtorno mental (p. ex., ansiedade ou preocupação sobre ter ataques de pânico no transtorno de pânico, avaliação negativa no transtorno de ansiedade social [fobia social], contaminação ou outras obsessões no transtorno obsessivo-compulsivo, separação de figuras de vinculação no transtorno de ansiedade de separação, lembretes dos eventos traumáticos no transtorno de estresse pós-traumático, ganhar peso na anorexia nervosa, queixas físicas no transtorno de sintorna somático, falhas percebidas na aparência no transtorno dismórfico corporal, ter uma doença séria no transtorno de ansiedade de doença ou com o conteúdo de ideias delirantes na esquizofrenia ou transtorno delirante)

"Apenas um item é necessário em crianças.

ciativas (incluindo *flashbacks*), sofrimento ou reações fisiológicas intensas à exposição de lembranças do evento.

- Esquiva a memórias, lembranças, sentimentos ou lembretes exteriores.
- Alterações negativas permanentes na cognição e no humor - incapacidade de lembrar aspectos do evento, crenças ou expectativas negativas sobre si mesmo e os outros, cognições distorcidas que culpam a si mesmo ou a outros pelo evento, estado emocional negativo persistente, interesse diminuído em atividades significativas, sentimentos de distanciamento, incapacidade de experimentar sentimentos positivos.
- Alterações na ativação e na reatividade irritabilidade, comportamentos agressivos, inquietação, comportamento autodestrutivo, hipervigilância, reação de susto exagerada, problemas de concentração, distúrbios do sono.

No TEPT, os sintomas devem estar presentes por pelo menos 1 mês e o quadro pode ser especificado como com sintomas dissociativos ou com expressão tardia (quando os critérios só foram preenchidos depois de 6 meses do evento traumático).

Fobias

Fobias específicas

Indivíduos com fobias específicas temem ou evitam objetos ou situações circunscritos. O medo e a esquiva são quase sempre induzidos imediatamente pela situação fóbica de maneira persistente e desproporcional ao risco real envolvido. Existem vários tipos de fobias específicas: de animais, eventos naturais, ferimentos/injeção/sangue, situacionais e outras.

No DSM-5, as características centrais continuaram as mesmas, mas não há mais a exigência de que indivíduos com mais de 18 anos reconheçam seu medo como excessivo ou irracional e a exigência de duração ("tipicamente durando 6 meses ou mais") passa a se aplicar a todas as idades (Quadro 6).

Transtorno de ansiedade social (fobia social)

As situações temidas são as de interação com outras pessoas, variando desde o falar em público até comer ou escrever com outras pessoas presentes, falar com pessoas pouco íntimas e ficar em uma fila de banco. Em geral, envolve o medo da avaliação negativa pelo outro ou de passar vergonha, ser humilhado, rejeitado ou ofender os outros. No DSM-5, foi retirada a exigência de que o medo seja reconhecido como excessivo ou irracional. O especificador "generalizada", utilizado na edição anterior quando o paciente apresentava os sintomas na maioria das situações sociais, foi retirado e substiuído pelo especificador "apenas de desempenho". Indivíduos que temem apenas situações de desempenho (p. ex., falar em público) representam um subgrupo distinto de transtorno de ansiedade social em termos de etiologia, idade de início e resposta ao tratamento (Quadro 7).

Exames complementares

A necessidade de exames complementares é restrita às situações em que se suspeita de sintomas de ansiedade secundários a condições médicas gerais. Não é aceitável o diagnóstico de um transtorno de ansiedade por exclusão de todas as possibilidades diagnósticas. Entretanto, durante uma crise de pânico, pode ser necessária a execução de um eletrocardiograma (ECG) para excluir insuficiência coronária, quando os sintomas e a idade do paciente forem atípicos. Em quadros típicos em pacientes jovens, a realização de ECG de repetição em serviços de emergência, além de representar custo desnecessário, pode reforçar comportamentos disfuncionais do paciente.

Durante a investigação de quadros de ansiedade, é aconselhável realizar dosagem de hormônios tireoidianos, hormônio tireoestimulante, cálcio e glicemia de jejum. Na presença de sintomas atípicos, como ataxia, oscilação de nível de consciência e liberação esfincteriana, deve-se realizar eletroencefalograma e exames de imagem cerebral para excluir epilepsia ou processos expansivos.

Quadro 5. Critérios diagnósticos para transtorno de estresse pós-traumático de acordo com o DSM-51

Os critérios se aplicam a adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos. Para crianças com 6 anos ou menos, veja os critérios correspondentes indicados.

- A. Exposição a morte, ferimento grave ou violência sexual em uma (ou mais) das seguintes maneiras:
 - Vivenciar diretamente o(s) evento(s) traumático(s)
 - 2. Testemunhar pessoalmente o(s) evento(s) traumático(s) enquanto ocorriam com outra pessoa
 - Tomar conhecimento de que o(s) evento(s) traumático(s) ocorreu(ram) com um familiar ou um amigo próximo. Em caso de morte real ou ameaçada de um familiar ou amigo, o(s) evento(s) deve(m) ter sido violento(os) ou acidental(is)
 - Experimentar exposição repetida ou extrema a detalhes aversivos do(s) evento(s) traumático(s) (p. ex., primeiros socorristas a coletar restos humanos, policiais expostos repetidamente a detalhes de abuso infantif)
- B. Presença de um ou mais dos seguintes sintomas intrusivos associados com o(s) evento(s) traumático(s), começando depois da ocorrência do(s) evento(s) traumático(s):
 - evento(s) traumático(s):

 1. Recordações aflitivas, recorrentes e intrusivas do(s) evento(s) traumático(s)
 - Em crianças com mais de 6 anos, pode ocorrer encenação repetitiva nos quais temas ou aspectos do(s) evento(s) traumático(s) são expressos

 2. Sonhos aflitivos e recorrentes nos quais o conteúdo e/ou o afeto do sonho estão relacionados ao(s) evento(s) traumático(s)

 Em crianças, podem ocorrer sonhos assustadores sem um conteúdo reconhecível
 - Reações dissociativas (p. ex., flashbacks) nas quais o indivíduo age ou sente como se o(s) evento(s) traumático(s) estivesse(m) ocorrendo
 (Essas situações podem ocorrer em um contínuo, com a expressão mais extrema sendo uma perda completa da consciência das
 circunstâncias presentes)
 - Sofrimento psicológico intenso ou prolongado quando da exposição a indícios internos ou externos que simbolizam ou lembram algum aspecto do(s) evento(s) traumático(s)
 - Reações fisiológicas marcantes à exposição a indícios internos ou externos que simbolizam ou lembram algum aspecto do(s) evento(s) traumático(s)
- C. Esquiva persistente de estímulos associados com o(s) evento(s) traumático(s), começando após a ocorrência do(s) evento(s) traumático(s), como evidenciado por dois (ou mais) dos seguintes:
 - 1. Esquiva ou esforços para evitar memórias, pensamentos ou sentimentos sobre ou proximamente associados com o(s) evento(s) traumático(s)
 - Esquiva ou esforços para evitar algo externo que relembre pessoas, locais, conversas, atividades, objetos ou situações que ativem recordações, pensamentos ou sentimentos aflitivos sobre ou proximamente associados com o(s) evento(s) traumático(s)
- D. Alterações negativas nas cognições e no humor associadas com o(s) evento(s) traumático(s) que começaram ou pioraram após a ocorrência do(s) evento(s) traumático(s), como evidenciado por dois (ou mais) dos seguintes:
 - Incapacidade de recordar algum aspecto importante do(s) evento(s) traumático(s) (tipicamente, por conta de amnésia dissociativa e não de outros fatores, como traumatismo craniano, álcool ou drogas)
 - Crenças ou expectativas negativas persistentes e exageradas sobre si mesmo, os outros ou o mundo (p. ex., "eu sou mau", "não se pode confiar em ninguém", "o mundo é completamente perigoso", "todo o meu sistema nervoso está permanentemente arruinado")
 - Cognições persistentes e distorcidas sobre a causa ou as consequências do(s) evento(s) traumático(s) que levam o indivíduo a culpar a si
 mesmo ou aos outros
 - 4. Estados emocionais negativos persistentes (p. ex., medo, horror, raiva, culpa ou vergonha)
 - 5. Interesse ou participação marcadamente diminuída em atividades significativas
 - 6. Sensação de distanciamento ou afastamento dos outros
 - Incapacidade persistente de experimentar emoções positivas (p. ex., incapacidade de experimentar alegria, satisfação ou sentimentos amorosos)
- E. Alterações marcantes no alerta e na reatividade associados com o(s) evento(s) traumático(s) que começaram ou pioraram após o(s) evento(s) traumático(s), como evidenciado por dois (ou mais) dos seguintes:
 - Comportamento irritável ou surtos de raiva (com pouca ou nenhuma preocupação) tipicamente expresso como agressão verbal ou física com pessoas ou objetos
 - 2. Comportamento descuidado ou autodestrutivo
 - Hipervigilância
 - 4. Resposta de sobressalto exagerada
 - 5. Problemas de concentração
 - 6. Distúrbio de sono (p. ex., dificuldade de adormecer ou manter o sono ou sono inquieto)
- F. A duração da perturbação (critérios B, C, D e E) é superior a 1 mês
- G. A perturbação causa sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes do funcionamento
- H. O distúrbio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., medicação, álcool) ou outra condição médica
- O critério A4 não se aplica à exposição por meio de mídia eletrônica, televisão, filmes ou fotografias, a menos que essa exposição esteja relacionada ao trabalho.

Quadro 6. Critérios diagnósticos para fobia específica de acordo com o DSM-51

- A. Medo ou ansiedade marcante sobre um objeto ou situação específica (p. ex., voar, altura, animais, receber uma injeção, ver sangue)
 - Em crianças, o medo ou a ansiedade pode ser expresso por choro, acessos de raiva, congelamento ou por se agarrar
- B. O objeto ou situação fóbica quase sempre provoca medo ou ansiedade imediata
- C. O objeto ou situação fóbica é ativamente evitado ou enfrentado com medo ou ansiedade intensa
- D. O medo ou a ansiedade é desproporcional ao perigo real representado pelo objeto ou situação específica e ao contexto sociocultural
- E. O medo, a ansiedade ou a esquiva são persistentes, durando tipicamente 6 meses ou mais
- F. O medo, a ansiedade ou a esquiva provocam sofrimento clinicamente significativo ou comprometimento social, ocupacional ou em outras áreas importantes do funcionamento
- G. O distúrbio não é melhor explicado por sintomas de outro transtomo mental, incluindo medo, ansiedade ou esquiva de situações associadas com sintomas semelhantes ao pânico ou outros sintomas incapacitantes (como na agorafobia); objetos ou situações relacionadas a obsessões (como no transtorno obsessivo-compulsivo); lembretes de eventos traumáticos (como no transtorno de estresse pós-traumático); separação do lar ou de figuras de vinculação (como no transtorno de ansiedade de separação); ou situações sociais (como no transtorno de ansiedade social)

Especificar se o medo ou a ansiedade for de: Animal (p. ex., aranhas, insetos, cachorros) Ambiente natural (p. ex., altura, tempestades, água) Sangue/injeção/ferimento (p. ex., agulhas, procedimentos médicos invasivos)

Situacional (p. ex., aviões, elevadores, lugares fechados)

Outra (p. ex., situações que possam levar a engasgo ou vômito; em crianças, sons altos ou personagens caracterizados)

Tratamento médico

Diagnosticar e tratar os transtornos de ansiedade é importante não apenas para os psiquiatras, mas também para o generalista. Além de estarem entre os transtornos mentais mais comuns, aumentam o risco para transtornos de humor e para abuso e dependência de substâncias.

Um aspecto fundamental para melhorar a aderência ao tratamento é a psicoeducação. Uma explicação clara sobre o que são os transtornos de ansiedade, seus sintomas e tratamento é fundamental. Algumas mudanças de hábito também podem auxiliar, como eliminar o uso de estimulantes (como cafeína e nicotina) e praticar exercícios físicos aeróbicos regularmente.

Transtorno de ansiedade generalizada

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é crônico. Remissões podem ocorrer em menos de um terço dos pacientes, de modo que o perfil de efeitos colaterais

Quadro 7. Critérios diagnósticos para transtorno de ansiedade social de acordo com o DSM-51

A. Medo ou ansiedade marcante sobre uma ou mais situações sociais na(s) qual(is) o indivíduo é exposto a possível escrutínio pelos outros. Os exemplos incluem interações sociais (p. ex., ter uma conversa, encontrar pessoas desconhecidas), ser observado (p. ex., comendo ou bebendo) e desempenhar na frente dos outros (p. ex., fazer um discurso)

Em crianças, a ansiedade deve ocorrer em contextos com pares e não apenas durante a interação com adultos

- B. O indivíduo teme agir de alguma maneira ou demonstrar sintomas de ansiedade que serão avaliados negativamente (i. e., será humilhante ou embaraçoso; levará à rejeição ou ofenderá os outros)
- C. As situações sociais quase sempre provocam medo ou ansiedade Em crianças, o medo ou a ansiedade podem ser expressos como choro, crises de raiva, congelamento, agarrar-se, retraimento ou falha ao falar em situações sociais
- D. As situações sociais são evitadas ou enfrentadas com medo ou ansiedade intensa
- E. O medo ou a ansiedade é desproporcional à ameaça real representada pela situação social e ao contexto sociocultural
- F. O medo, a ansiedade ou a esquiva são persistentes, durando tipicamente 6 meses ou mais
- G. O medo, a ansiedade ou a esquiva provocam sofrimento clinicamente significativo ou comprometimento social, ocupacional ou em outras áreas importantes do funcionamento
- H. O medo, a ansiedade ou a esquiva não são atribuíveis aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicação) ou a outra condição médica
- O medo, a ansiedade ou a esquiva não são melhor explicados pelos sintomas de outro transtorno mental, como transtorno de pânico, transtorno dismórfico corporal ou transtorno do espectro autieta.
- J. Se outra condição médica estiver presente (p. ex., doença de Parkinson, obesidade, deformidades decorrentes de queimaduras ou ferimentos), o medo, a ansiedade ou a esquiva claramente não estão relacionados ou são excessivos

Especificar.

"desempenho apenas": se o medo estiver restrito a falar ou desempenhar em público.

é particularmente importante, e a escolha do tratamento deve considerar o uso em longo prazo. As comorbidades são muito frequentes, principalmente com depressão maior e abuso de substâncias, o que também deve nortear a escolha do tratamento.

Os objetivos da intervenção devem ser discutidos com o paciente. Sintomas físicos como dores, sudorese, tremores, insônia e dificuldade de concentração, assim como sintomas intelectuais (preocupações excessivas, antecipação catastrófica, crenças exageradas sobre controle), podem ser alvos do tratamento.

A introdução dos benzodiazepínicos e dos antidepressivos tricíclicos foi um passo importante no tratamento do TAG. Estudos controlados mostraram que a imipramina é eficaz no tratamento do TAG⁷, com resultados melhores que os do diazepam após 8 semanas de tratamento, dando

Tabela 1. Dados de anamnese e exame físico relacionados a

impulso ao estudo dos antidepressivos no controle do TAG. Os resultados com a imipramina foram melhores em relação aos sintomas psíquicos da ansiedade, e os do diazepam, em relação aos sintomas somáticos. Existe uma limitação no uso dos antidepressivos tricíclicos associada à maior incidência de efeitos colaterais e ao risco de envenenamento consequente à cardiotoxicidade. Doses de sete a dez vezes maiores que a dose máxima podem levar à morte (i. e., o suprimento de 1 semana pode ser fatal se ingerido de uma vez). Assim, atualmente, essas drogas não são consideradas de primeira linha e as drogas de escolha são os inibidores seletivos de recaptura da serotonina (ISRS), e a venlafaxina e a duloxetina (inibidores de recaptura da serotonina e da noradrenalina – IRSN).

A paroxetina e o escitalopram são os ISRS aprovados até o momento pela Food and Drug Administration (FDA), sendo a paroxetina o ISRS mais estudado no tratamento do TAG. Outros estudos controlados mostraram eficácia da sertralina, da fluvoxamina, do citalopram e do escitalopram¹³. Como grupo, os ISRS são eficazes, seguros e bem tolerados, e seus principais efeitos colaterais estão relacionados a mal-estar gástrico, disfunção sexual e insônia. Os ISRS demoram cerca de 2 a 4 semanas para iniciar os efeitos terapêuticos, com redução específica do "humor ansioso" observada já na primeira semana em alguns estudos.

Existem poucos estudos que avaliam o tratamento de longo prazo com ISRS e IRSN no TAG²¹. Entretanto, os estudos indicam consistentemente que a interrupção precoce desses agentes está associada com elevadas taxas de recaída. Assim, o tratamento deve ser mantido por pelo menos 1 ano e a retirada deve ser gradual.

Os benzodiazepínicos são utilizados desde a década de 1960 e mostram rápido início de ação em pacientes com TAG, sendo superiores aos antidepressivos nas primeiras 6 semanas de tratamento. No entanto, existem algumas restrições quanto ao uso em longo prazo ou em populações com risco de abuso. Observa-se, ainda, taxa de recaída após descontinuação em 63 a 81% dos pacientes. Esses medicamentos são mais eficazes nos sintomas somáticos e autonômicos e menos eficazes nos sintomas cognitivos primários do TAG (preocupações excessivas, antecipação catastrófica). Eles não apresentam efeito antidepressivo.

Mesmo quando se opta pela introdução de um antidepressivo, os benzodiazepínicos podem ser de grande valia no início do tratamento quando se deseja obter uma resposta mais rápida, sendo retirados gradualmente a seguir. Sendo o TAG um transtorno com curso flutuante, os benzodiazepínicos podem também ser utilizados de maneira intermitente em períodos de exacerbação dos sintomas.

A buspirona, uma azapirona, vem sendo utilizada no tratamento do TAG desde a década de 1980. Seu mecanismo de ação envolve agonismo parcial de receptores 5-HT1A, levando a uma modulação do disparo de neurônios serotoninérgicos. Em dois dos quatro estudos controlados realizados, mostrou eficácia semelhante aos benzodiazepínicos, porém com atraso de cerca de 2 semanas para o início da ação. Assim como os benzodiazepínicos,

Dado de anamnese e exame físico	Doenças mais frequentemente associadas		
Episódio agudo de ansiedade intensa, com pico em 10 minutos, acompanhado de diversos sintomas físicos (taquicardia, sudorese, sensação de sufocamento, tremores, parestesias, entre outros)	Ataque de pânico (não é patognomônico de transtorno de pânico)		
Ataques de pânico espontâneos	Transtorno de pânico		
Ataques de pânico ou sintomas semelhantes a pânico em situações sociais ou de possível avaliação pelos outros	Fobia social		
Ataques de pânico ou sintomas semelhantes a pânico desencadeados por objeto ou situações específicas (insetos, animais, altura, lugares fechados, tempestade, entre outros)	Fobia específica		
Apreensão ansiosa relacionada à possibilidade de ter sintomas de pânico em situações embaraçosas ou em que seja difícil obter ajuda	Transtorno de pânico com agorafobia, agorafobia (não apresenta ataques de pânico espontâneos)		
Apreensão ansiosa relacionada a obsessões ou compulsões (mais comuns: obsessões de contaminação, rituais de limpeza e verificação)	Transtorno obsessivo- -compulsivo		
Apreensão ansiosa relacionada a preocupações com o peso e/ou a aparência	Bulimia nervosa; anorexia nervosa; transtorno dismórfico corporal		
Apreensão ansiosa relacionada a questões cotidianas diversas	Transtorno de ansiedade generalizada		
Apreensão ansiosa e/ou ataques de pânico relacionados a situação traumática	Transtorno de estresse pós-traumático		
Sintomas ansiosos durante a intoxicação por substância	Intoxicação por substância ativadora do SNC (mais comuns: cafeína, cocaína, medicações "para emagrecer", como anfetaminas e hormônios tireoidianos)		
Sintomas ansiosos durante abstinência de substância	Abstinência de droga depressora do SNC (mais comuns: álcool, benzodiazepínicos, especialmente os de meia-vida curta)		
Sintomas atípicos, alteração de nível de consciência, sintomas físicos sem conexão com ansiedade subjetiva	Ansiedade secundária à condição médica geral (mais comuns: arritmias cardíacas, insuficiência coronária, hipertireoidismo, epilepsia)		

não apresenta efeito antidepressivo e parece não ter eficácia em longo prazo.

Medicamentos	Faixa de doses terapêuticas diárias
Inibidores seletivos da	recaptura de serotonina
Ruoxetina	10-80 mg
Sertralina	25-200 mg
Paroxetina	10-60 mg
Citalopram	10-60 mg
Fluvoxamina	50-300 mg
Escitalopram	5-20 mg
Inibidores de recaptura	de serotonina e da noradrenalina
Venlafaxina	37,5-225 mg
Duloxetina	30-120 mg
Benzodiazepínicos	
Diazepam	5-20 mg
Clonazepam	0,25-4 mg
Alprazolam	0,5-4,5 mg

A agomelatina, um agonista melatonérgico e antagonista 5-HT2C, foi mais eficaz do que o placebo e tão eficaz quanto o escitalopram em estudos controlados^{22,23}.

A gabapentina e a pregabalina são análogos estruturais ao GABA e exercem seus efeitos aumentando a atividade da enzima ácido glutâmico descarboxilase e inibindo a liberação de neurotransmissores excitatórios. Alguns estudos controlados aleatórios mostraram eficácia e boa tolerabilidade da pregabalina, inclusive em idosos, tornando-a uma opção no tratamento²¹.

Alguns antipsicóticos também têm sido estudados no TAG. A quetiapina mostrou-se mais eficaz do que o placebo, mas a relação risco/benefício é desfavorável em razão dos efeitos colaterais (p. ex., maior risco de síndrome metabólica). Por outro lado, esses agentes podem ser úteis em pacientes não responsivos aos tratamentos habituais²⁴.

A Figura 3, algoritmo adaptado do International Psychopharmacology Algorithm Project (www.ipap.org), mostra uma abordagem sequencial no tratamento do TAG, levando em conta o tipo de sintomatologia e as comorbidades.

Transtorno de pânico

O objetivo do tratamento do TP não é apenas suprimir os ataques de pânico, mas também reduzir a esquiva fóbica, a ansiedade antecipatória e a hipervigilância em relação a sintomas corporais de ansiedade.

Os ISRS são considerados as medicações de primeira escolha também no tratamento do TP, pelos mesmos motivos associados ao TAG: melhor perfil de efeitos colaterais e maior segurança em superdosagem, quando comparados aos antidepressivos tricíclicos e aos inibidores da monoa-

mino-oxidase, além de efeito antidepressivo, que não ocorre com os BDZ.

Uma particularidade do tratamento do TP é o fato de os pacientes serem mais suscetíveis aos efeitos de hiperexcitação inicial causados pelos ISRS, de forma que a introdução e a escalada das doses dos antidepressivos devem ser mais cautelosas, iniciando com metade ou até um quarto das doses iniciais que seriam usadas para depressão.

A sertralina, a paroxetina e a fluoxetina são os ISRS aprovados pela FDA para tratamento do TP. Apesar disso, todos os ISRS já demonstraram eficácia em estudos clínicos controlados duplos-cegos no tratamento do transtorno de pânico. Estudos comparativos entre os ISRS sugerem eficácia semelhante intraclasse.

Um estudo realizado por Bandelow et al. ¹⁴ mostrou a eficácia da sertralina e da paroxetina, diminuindo não só a frequência e a intensidade dos ataques de pânico, mas também o comportamento de esquiva agorafóbico, a incapacitação e as preocupações com a saúde relacionados a essa condição.

O tratamento do TP deve ser mantido por períodos longos, de no mínimo 1 ano, por conta do elevado índice de recaída após a retirada da medicação. Diversos fatores têm sido implicados no abandono do tratamento, porém, ao que tudo indica, os principais são os efeitos colaterais. Além da descontinuação precoce da medicação, a presença de sintomas residuais quando da descontinuação é outro forte preditor de recaída.

Os BDZ são considerados agentes eficazes no tratamento do TP. No entanto, o alto índice de recorrência após sua interrupção, o risco de dependência e a falta de eficácia nos sintomas depressivos limitam seu uso em monoterapia.

Assim como no TAG, os BDZ podem ser usados no TP com cautela e por tempo limitado, sendo a principal indicação o uso combinado com antidepressivos no início do tratamento e intermitente em épocas de exacerbação dos sintomas. O alprazolam e o clonazepam são os BDZ aprovados pela FDA, porém outros têm mostrado eficácia para o tratamento desse transtorno. São preferíveis os BDZ de meia-vida longa ou aqueles com formulações de liberação controlada, como o alprazolam XR.

Existem evidências de que os IRSN, em especial a venlafaxina, sejam eficazes no TP²⁵. No entanto, existem preocupações quanto ao perfil de efeitos colaterais em relação aos ISRS e a venlafaxina deve ser reservada para pacientes que não melhoraram com um ISRS. Outros antidepressivos de perfil mais noradrenérgico, como a mirtazapina e a reboxetina, também podem ser considerados nessa circunstância²⁵.

Os tricíclicos foram os primeiros antidepressivos a mostrarem eficácia no manejo do TP, especialmente a imipramina e a clomipramina. Os efeitos colaterais são fatores limitantes para uso dos tricíclicos. Boca seca, prisão de ventre, hipotensão postural, ganho de peso e disfunção sexual são sintomas que muitas vezes impedem o uso dessas medicações. Além disso, também se deve considerar o risco de cardiotoxicidade. Atualmente, são reservados

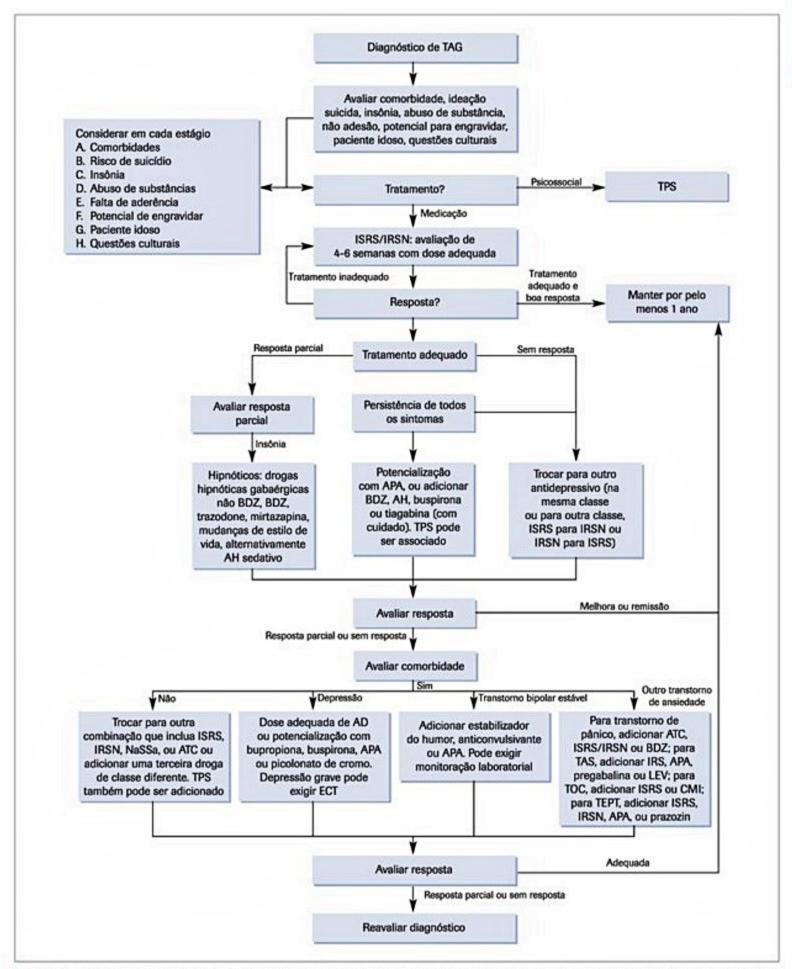


Figura 3. Tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG). Traduzido e adaptado com permissão do The GAD Algorithm Flowchart International Psychopharmacology Algorithm Project (www.ipap.org/gad).

AD: antidepressivo; AH: anti-histamínico; APA: antipsicótico atípico; ATC: antidepressivo tricíclico; BDZ: benzodiazepínico; CMI: clomipramina; ECT: eletroconvulsoterapia; IRS: inibidor de recaptura de serotonina; IRSN: inibidor de recaptura de serotonina; IRSN: inibidor de recaptura de serotonina; LEV: levatiracetam; NaSSa: antidepressivo seletivo noradrenérgico e serotoninérgico; TAG: transtomo de ansiedade generalizada; TAS: transtomo de ansiedade social; TEPT: transtomo do estresse pós-traumático; TOC: transtomo obsessivo-compulsivo; TPS: tratamento psicossocial.

para pacientes que não responderam a pelo menos um ISRS e um IRSN, mirtazapina ou reboxetina.

A tranilcipromina, um IMAO irreversível, mostrouse tão eficaz quanto os tricíclicos ou mesmo superior em algumas comparações. Não existem estudos comparativos com ISRS. No entanto, a necessidade de dieta pobre em tiramina e o risco de crise hipertensiva restringem seu uso a casos refratários. A moclobemida, um IMAO reversível, mostrou resultados conflitantes, pois não diferiu do placebo em um estudo bem controlado¹⁵.

Entre os anticonvulsivantes, a carbamazepina e a gabapentina não mostraram eficácia, mas o ácido valproico foi eficaz em alguns pacientes e pode ser utilizado em pacientes refratários²⁶.

Diversos estudos mostraram que terapias estruturadas com a utilização de técnicas cognitivas e/ou comportamentais são eficazes no TP. Algumas revisões têm sugerido que a combinação da farmacoterapia com a terapia cognitivo-comportamental é mais eficaz que a monoterapia, especialmente na fase aguda do tratamento¹⁶.

Transtorno de estresse pós-traumático e transtorno de estresse agudo

Assim como em outros transtornos de ansiedade, os tricíclicos e os IMAO foram as drogas inicialmente estudadas e se mostraram eficazes. Com a introdução dos ISRS, vários estudos controlados multicêntricos foram conduzidos e estas passaram a ser as medicações de primeira linha. A venlafaxina também foi estudada e pode ser considerada uma alternativa aos ISRS. A terapia cognitiva-comportamental (TCC) é uma opção aos ISRS em casos de intolerabilidade aos medicamentos e disponibilidade de profissionais habilitados. O uso de antidepressivos tricíclicos deve ser considerado quando TCC e ISRS não estiverem disponíveis, uma vez que têm eficácia comparável à dos ISRS e não são a primeira escolha no tratamento apenas por seu perfil de tolerabilidade e segurança²⁷.

As elevadas taxas de recaídas se o tratamento for interrompido precocemente sugerem que se deve adequar a dose da medicação até atingir remissão dos sintomas (maior que 70%, segundo a escala de impressões clínicas globais) e manter o tratamento por pelo menos 1 ano. Não se obtendo esses parâmetros após 4 a 6 semanas, deve-se seguir o raciocínio apresentado na Figura 4, adaptada de um consenso internacional de especialistas em TEPT¹⁷.

As medicações citadas anteriormente apresentaram fortes evidências de eficácia em todos os grupos de sintomas do TEPT e foram testadas em mais de um grande estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo. Outras medicações também se mostraram úteis, seja no TEPT como um todo ou em um grupo específico de sintomas, como o antidepressivo noradrenérgico e serotoninérgico seletivo (NaSSA) mirtazapina, com efeitos positivos sobre o sono.

Em insônia e pesadelos persistentes (problema comum), podem ser usadas doses baixas de antipsicóticos ou antidepressivos sedativos, como os tricíclicos e a mirta-

zapina. Outras drogas que têm demonstrado grande eficácia nesses casos são os antagonistas alfa-1-adrenérgicos, especialmente o prazozin¹⁷.

Os BDZ também podem ser usados com cuidado como coadjuvantes no tratamento do TEPT já instalado. Vale ressaltar que no paciente recentemente traumatizado, preenchendo ou não critérios diagnósticos para transtorno de estresse agudo, o uso de BDZ tem se mostrado iatrogênico, devendo, portanto, ser evitado. Nesses casos, o tratamento deve se basear em suporte psicossocial e proteção contra estresses e traumas adicionais. Deve-se evitar, também, intervenções psicoterápicas breves e precoces, uma vez que se mostraram potencialmente prejudiciais quando aplicadas nas primeiras semanas após o trauma.

Em casos refratários, a potencialização do tratamento com antidepressivo com risperidona ou topiramato pode ser eficaz²⁷.

A terapia cognitivo-comportamental mostrou-se eficaz na prevenção do TEPT quando realizada logo após o trauma¹⁸. Algumas abordagens farmacológicas, como o uso de corticosteroides e bloqueadores noradrenérgicos, também têm sido tentadas nesse sentido, mas ainda devem ser consideradas experimentais^{19,20}.

Dez sessões de estimulação magnética transcraniana repetitiva mostraram eficácia em um estudo duplo-cego controlado por placebo com 30 pacientes. Tanto a estimulação do córtex dorsolateral pré-frontal direito quanto esquerdo mostrou eficácia, mas o tamanho do efeito foi maior à direita, sem efeitos significativos na função cognitiva. O efeito do tratamento persistiu por pelo menos 3 meses³². Esse tratamento promissor ainda deve ser considerado experimental e reservado para pacientes que não melhoram com os tratamentos convencionais.

Transtorno de ansiedade social (fobia social)

No transtorno de ansiedade social apenas de desempenho (circunscrito), a psicoterapia cognitivo-comportamental focada na situação temida é o tratamento de escolha. Betabloqueadores ou benzodiazepínicos podem ser utilizados alguns minutos antes da situação fóbica²⁸.

No transtorno de ansiedade social generalizado, o tratamento farmacológico se impõe em razão do alto grau de prejuízo funcional que os pacientes apresentam. O tratamento farmacológico de primeira escolha são os ISRS, novamente por sua segurança e tolerabilidade. A sertralina e a paroxetina são os ISRS aprovados pela FDA. A venlafaxina é o IRSN mais estudado no TAS e mostrou eficácia em alguns ensaios clínicos, sendo considerada uma alternativa aos ISRS. Ela é aprovada pela FDA para essa indicação. Os IMAO são apontados como prováveis drogas de maior poder terapêutico para essa condição. Apesar da provável superioridade dos IMAO em relação aos outros antidepressivos, seu uso como primeira escolha não é recomendado, dada a dificuldade de manejo dessas medicações. A moclobemida, um IMAO reversível, não mostrou eficácia consistentemente nos ensaios clínicos e, apesar de fazer parte do arsenal terapêutico,

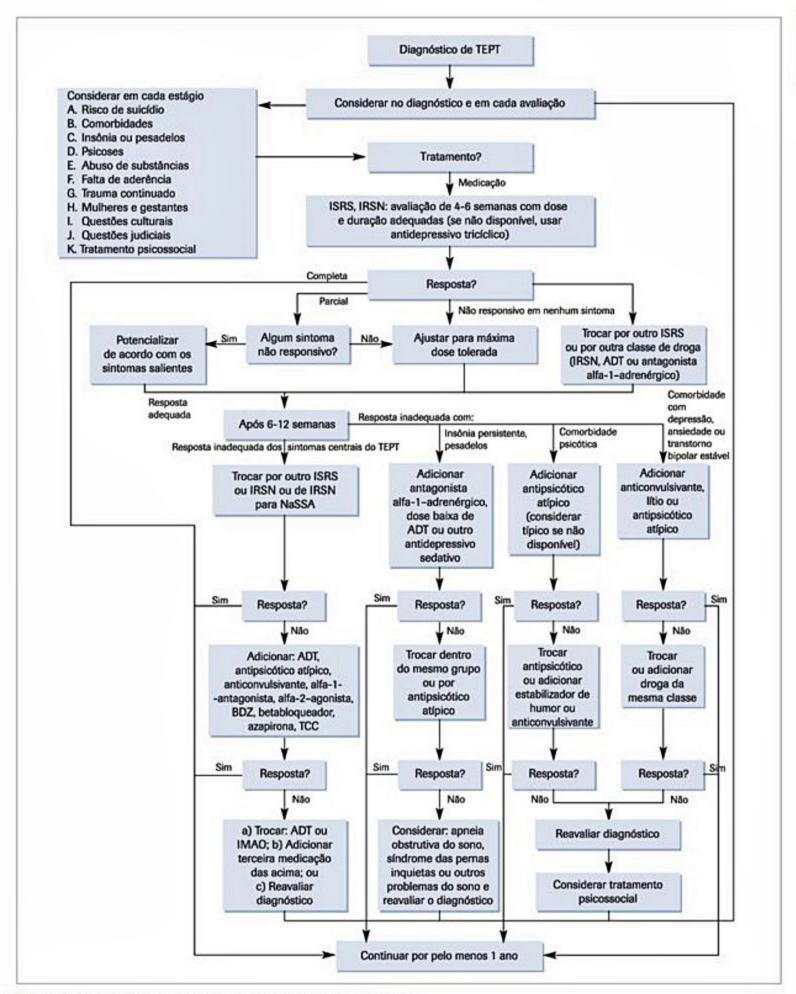


Figura 4. Tratamento do transtorno do estresse pós-traumático (TEPT).

TCC: terapia cognitivo-comportamental; IMAO: inibidor da monamino-oxidase; NaSSA: noradrenergic and selective serotonergic antidepressant (antidepressivo noradrenergico e serotoninérgico seletivo; IRSN: inibidor da recaptura de serotonina e noradrenalina; ISRS; inibidor seletivo da recaptura de serotonina; ADT: antidepressivo tricíclico; BDZ: benzo-diazepínico; TEPT: transtorno do estresse pós-traumático

não é considerada uma droga de primeira linha²⁸. Estudos de prevenção de recaída sugerem que o tratamento seja mantido por pelo menos 1 ano.

O clonazepam se mostrou eficaz no tratamento de curto e de longo prazo em estudos controlados, mas, novamente, em razão das considerações sobre a relação risco/beneficio, os benzodiazepínicos não são considerados drogas de primeira linha²⁸.

Alguns anticonvulsivantes, como a gabapentina e a pregabalina, mostraram eficácia em relação ao placebo e podem ser opções de tratamento quando não há resposta aos tratamentos convencionais²⁹.

Na fobia social, dificilmente o tratamento farmacológico é suficiente. Na maioria dos casos, a dessensibilização das situações temidas e a instalação de novos repertórios comportamentais são essenciais, uma vez que os indivíduos passam por longos e importantes períodos de vida sem desenvolver repertório social adequado.

Fobias específicas

O tratamento de escolha nas fobias específicas é a terapia cognitivo-comportamental. Em uma metanálise que reuniu dados de 33 estudos, o tratamento baseado em exposição superou o tratamento com placebo e outras abordagens psicoterápicas. Exposição com contato *in vivo* superou outras abordagens (exposição na imaginação, realidade virtual) no pós-tratamento, mas não em avaliações de acompanhamento³⁰.

Considerações finais

Os transtornos de ansiedade são problemas extremamente comuns e muitas vezes não diagnosticados, o que leva à perpetuação de graves disfunções sócio-ocupacionais e à utilização inadequada dos serviços de saúde. É fundamental que o médico generalista saiba identificar esses quadros e até mesmo instituir um tratamento inicial. A seguir, destacam-se alguns tópicos discutidos neste capítulo:

- Ansiedade patológica é aquela que traz prejuízos sociais e/ou ocupacionais à pessoa ou, ainda, sofrimento clinicamente relevante.
- Cerca de 10% dos pacientes em locais de atendimento de saúde primário apresentam algum transtorno de ansiedade.
- Pacientes com transtorno de pânico chegam a demorar até 10 anos para receber o diagnóstico correto, passando com até dez médicos diferentes durante esse período.
- Crises de pânico não são exclusivas do transtorno de pânico, podendo ocorrer em outros transtornos de ansiedade ou mesmo em outros transtornos mentais, como depressão ou psicoses.
- É comum que pacientes com transtornos de ansiedade priorizem as queixas físicas. O diagnóstico correto depende de investigação ativa durante a anamnese.

- Os inibidores seletivos de recaptura da serotonina (em especial a paroxetina e o escitalopram) e a venlafaxina são usados como tratamento farmacológico de primeira escolha no transtorno de ansiedade generalizada. Os benzodiazepínicos podem ser utilizados no início do tratamento e de maneira intermitente em quadros flutuantes.
- Os inibidores seletivos de recaptura da serotonina são o tratamento farmacológico de primeira escolha no transtorno do pânico, podendo ser associados a um benzodiazepínico no início do tratamento. As doses iniciais devem ser de pelo menos metade da dose inicial normal, em razão do risco de exacerbação inicial dos sintomas.
- No transtorno do estresse pós-traumático, os inibidores seletivos de recaptura da serotonina, a venlafaxina e a terapia cognitivo-comportamental são os tratamentos de primeira escolha.
- Nas fobias específicas e na fobia social circunscrita, a terapia cognitivo-comportamental é o centro do tratamento. Na fobia social generalizada, pode ser necessário o uso de medicação. Nesse caso, os ISRS são as drogas de primeira escolha.

Referências bibliográficas

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5. ed. Washington: APA; 2013.
- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Monahan PO, Löwe B. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. Ann Intern Med. 2007;146(5):317-25.
- Kessler RC, Chiu WT, Jin R, Ruscio AM, Shear K, Walters EE. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. 2006;63(4):415-24.
- Eaton WW, Kramer M, Anthony JC, Dryman A, Shapiro S, Locke BZ. The incidence of specific DIS/DSM-III mental disorders: data from the NIMH Epidemiologic Catchment Area Program. Acta Psychiatr Scand. 1989;79(2):163-78.
- Andrade L, Walters EE, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of CID-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2002;37:316-25.
- Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. 2005;62(6):617-27.
- Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2013;382(9904):1575-96.
- Gray JA, McNaughton N. The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the functions of septo-hippocampal system. Oxford: Oxford University Press; 2000.
- Graeff FG, Medicamentos ansiolíticos. In: Graeff FG, Guimarães FS (eds.). Fundamentos de psicofarmacologia. São Paulo: Atheneu; 1999.
- Smoller JW, Gardner-Schuster E, Covino J. The genetic basis of panic and phobic anxiety disorders. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2008;148(2):118-26.
- Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. Arch Gen Psychiatry. 1993;50:884-95.
- 12. IAllgulander C, Nutt D, Detke M, Erickson J, Spann M, Walker D, et al. A noninferiority comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of adult patients with generalized anxiety disorder. J Psychopharmacol. 2008;22(4):417-25.
- 13. Tonks A. Treating generalised anxiety disorder. BMJ. 2003;326:700-2.
- Bandelow B. Sertraline and paroxetine in panic disorder. 15th annual congress of the European College of Neuropsychopharmacology. Barcelona; 2002.
- Loerch B, Graf-Morgenstern M, Hautzinger M, Schlegel S, Hain C, Sandmann J, et al. Randomised placebo-controlled trial of moclobemide, cognitive-behavioural therapy and their combination in panic disorder with agoraphobia. Br J Psychiatry. 1999;174:205-12.
- Pull CB, Damsa C. Pharmacotherapy of panic disorder. Neuropsychiatr Dis Treat. 2008;4(4):779-95.
- Davidson J, Jobson K, Stein D, Connor KM, Bernik M, Friedman MJ, et al. International Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP). 2006.
- Kornør H, Winje D, Ekeberg Ø, Weisaeth L, Kirkehei I, Johansen K, et al. Early trauma-focused cognitive-behavioural therapy to prevent chronic post-traumat-

- ic stress disorder and related symptoms: a systematic review and meta-analysis. BMC Psychiatry. 2008;8:81.
- Quervain DJ, Margraf J. Glucocorticoids for the treatment of post-traumatic stress disorder and phobias: a novel therapeutic approach. Eur J Pharmacol. 2008;583(2-3):365-71.
- Pastrana-Jiménez JI, Catalina-Romero C, García-Diéguez N, Lopez-Ibor Aliño JJ. Pharmacological treatment of acute stress disorder with propranolol and hypnotics. Actas Esp Psiquiatr. 2007;35(6):351-8.
- Baldwin D, Woods R, Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2011;324:1-11.
- Stein DJ, Ahokas AA, de Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol. 2008;28(5):561-6.
- Stein DJ, Ahokas A, Márquez MS, Höschl C, Oh KS, Jarema M, et al. Agomelatine in generalized anxiety disorder: an active comparator and placebo-controlled study. J Clin Psychiatry. 2014.
- 24. Khan A, Atkinson S, Mezhebovsky I, She F, Leathers T, Pathak S. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in patients with generalized anxiety disorder and a history of inadequate treatment response: a randomized, double-blind study. Ann Clin Psychiatry. 2013;25(4):E7-22.
- Andrisano C, Chiesa A, Serretti A. Newer antidepressants and panic disorder: a meta-analysis. Int Clin Psychopharmacol. 2013;28(1):33-45.

- Baetz M, Bowen RC. Efficacy of divalproex sodium in patients with panic disorder and mood instability who have not responded to conventional therapy. Can J Psychiatry. 1998;43:73-7.
- Watts BV, Schnurr PP, Mayo L, Young-Xu Y, Weeks WB, Friedman MJ. Meta-analysis of the efficacy of treatments for posttraumatic stress disorder. J Clin Psychiatry. 2013;74(6):e541-50.
- Levitan MN, Chagas MH, Crippa JA, Manfro GG, Hetem LA, Andrada NC, et al.;
 Associação Médica Brasileira. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento do transtorno de ansiedade social. Rev Bras Psiquiatr. 2011;33(3):292-302.
- Mula N, Pini S, Cassano G. The role of anticonvulsant drugs in anxiety disorders: a critical review of the evidence. J Clin Psychopharmacol. 2007;27:263-72.
- Wolitzky-Taylor KB, Horowitz JD, Powers MB, Telch MJ. Psychological approaches in the treatment of specific phobias: a meta-analysis. Clin Psychol Rev. 2008;28(6):1021-37.
- Andrade LH1, Wang YP, Andreoni S, Silveira CM, Alexandrino-Silva C, Siu ER, et al. Mental disorders in megacities: findings from the São Paulo megacity mental health survey, Brazil. PLoS One. 2012;7(2):e31879.
- Boggio PS, Rocha M, Oliveira MO, Fecteau S, Cohen RB, Campanhã C, et al. Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for posttraumatic stress disorder. J Clin Psychiatry. 2010;71(8):992-9.

Transtornos do Humor

Doris Hupfeld Moreno Marcus Vinicius Zanetti Ricardo Alberto Moreno

SUMÁRIO

Introdução, 688

Classificação e critérios diagnósticos, 689

Epidemiologia, 689

Etiologia e fisiopatologia, 690

Quadro clínico, 691

Transtornos depressivos, 691

Transtorno bipolar, 693

Mania, 694

Hipomania, 694

Transtorno bipolar misto, 695

Ciclotimia, 695

Diagnóstico diferencial, 696

Curso e evolução, 696

Morbidade e mortalidade, 696

Tratamento, 697

Transtornos depressivos, 697

Transtorno bipolar, 700

Considerações finais, 700

Referências bibliográficas, 701

Introdução

Os transtornos do humor (TH) são graves problemas de saúde pública, por conta da elevada prevalência e morbimortalidade, e por acometer principalmente a população mais jovem, ao contrário da maioria das doenças crônicas não psiquiátricas. Segundo o Global Burden of Disease Study de 2010¹⁴, as depressões são a principal ou segunda maior causa de incapacitação no mundo, responsáveis por 9,6% dos anos vividos com incapacitação (years lived with disability – YLD). De 1990 a 2010, houve um aumento de 37,5% nos anos perdidos em saúde (disability-adjusted life years – DALY) por conta das depressões, sem contar com mortes por suicídio¹⁰.

São distúrbios cerebrais sérios, cujo quadro clínico é dominado por humor patológico e alterações comportamentais, cognitivas e vegetativas. Neste capítulo, serão apresentados resumidamente dados epidemiológicos, etiológicos, quadro clínico, diagnóstico diferencial e tratamento dos TH classificados de acordo com a 10ª edição do Código Internacional das Doenças (CID-10)²⁸ (Quadro 1) e a 5ª edição do Manual diagnóstico e estatístico dos transtornos mentais (DSM-5), da American Psychiatric Association². Por serem os mais empregados na literatura psiquiátrica mundial, serão descritos os critérios diagnósticos

Quadro 1 segundo a 0	Classificação dos transtornos do humor (afetivos), CID-10
F30	Episódio maníaco
F30.0	Hipomania
F30.1	Mania sem sintomas psicóticos
F30.2	Mania com sintomas psicóticos
F30.8	Outros episódios maníacos
F30.9	Episódio maníaco, não especificado
F31	Transtorno afetivo bipolar
F31.0	Transtorno afetivo bipolar, episódio atual hipomaníaco
F31.1	Transtorno afetivo bipolar, episódio atual maníaco sem sintomas psicóticos
F31.2	Transtorno afetivo bipolar, episódio atual maníaco com sintomas psicóticos
F31.3	Transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo leve ou moderado
■ F31.3.30	Sem sintomas somáticos
• F31.3.31	Com sintomas somáticos
F31.4	Transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo leve ou moderado com sintomas psicóticos
F31.5	Transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo grave com sintomas psicóticos
F31.6	Transtorno afetivo bipolar, episódio atual misto
F31.7	Transtorno afetivo bipolar, atualmente em remissão
F31.8	Outros transtornos afetivos bipolares
F31.9	Transtorno afetivo bipolar, não especificado
F32	Episódio depressivo
F32.0	Episódio depressivo leve
	(continua)

	. Classificação dos transtomos do humor (afetivos), CD-10 (continuação)
F32.0.00	Sem sintomas somáticos
F32.0.01	Com sintomas somáticos
F32.1	Episódio depressivo moderado
• F32.1.10	Sem sintomas somáticos
F32.1.11	Com sintomas somáticos
F32.2	Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos
F32.3	Episódio depressivo grave com sintomas psicóticos
F32.8	Outros episódios depressivos
F32.9	Episódio depressivo, não especificado
F33	Transtorno depressivo recorrente
F33.0	Transtorno depressivo recorrente, episódio atual leve
F33.0.00	Sem sintomas somáticos
F33.0.01	Com sintomas somáticos
F33.1	Transtorno depressivo recorrente, episódio atual
33.1	moderado
F33.1.10	Sem sintomas somáticos
F33.1.11	Com sintomas somáticos
F33.2	Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave com sintomas psicóticos
F33.3	Transtorno depressivo recorrente, atualmente em remissão
F33.8	Transtorno depressivo recorrente, atualmente em remissão
F33.9	Outros transtomos depressivos recorrentes, não especificado
F34	Transtornos persistentes do humor (afetivos)
F34.0	Ciclotimia
F34.1	Distimia
F34.8	Outros transtornos persistentes do humor (afetivos)
F34.9	Transtorno persistente do humor (afetivos), não especificado
F38	Outros transtornos do humor (afetivos)
F38.0	Outros transtornos únicos do humor (afetivos)
F38.0.00	Episódio afetivo misto
F38.1	Outros transtornos recorrentes do humor (afetivos)
F38.0.10	Transtorno depressivo breve recorrente
F38.8	Outros transtornos do humor (afetivos) especificados
F39	Transtorno do humor (afetivo) não especificado

operacionalizados dos transtornos do humor segundo o DSM-5.

Classificação e critérios diagnósticos

Os TH são classificados em dois grandes grupos: os transtornos depressivos (TD) e o transtorno bipolar (TB). Eles se distinguem pela presença ou ausência de episódios de hipomania ou mania (humor eufórico e/ou irritável) durante a vida, independente do aparecimento de episódios depressivos. O TB divide-se no tipo I, a forma clássica, caracterizada pela presença de pelo menos um episódio de mania no decorrer da vida, e no tipo II, que cursa no máximo com hipomania, a forma branda da mania. No DSM-5, o grande grupo dos TH foi substituído pelas categorias Transtornos Bipolares e Relacionados e Transtornos Depressivos, que passaram a englobar o transtorno depressivo maior ou depressão maior (DM), o transtorno disfórico pré-menstrual e o transtorno disruptivo de desregulação do humor (somente em crianças). Os critérios diagnósticos da DM são utilizados na prática clínica e aceitos internacionalmente nas pesquisas sobre depressão (Quadro 1).

Epidemiologia

Dois estudos epidemiológicos foram realizados no Instituto de Psiquiatria (IPq) do HCFMUSP. O primeiro, na área de captação do hospital (estudo ECA); o segundo abrangeu a região metropolitana de São Paulo (estudo Megacity) e foi braço do World Mental Health Initiative (WMHS) realizado em 18 países16,20 (Tabelas 1 e 2). No Megacity, as taxas de DM foram as mais elevadas entre os países estudados, afetando 10,4% da população geral em 12 meses e 18,3% durante a vida. Mulheres foram duas vezes mais atingidas que homens; separados e divorciados tiveram os maiores riscos, bem como indivíduos de 15 a 64 anos em geral e mulheres em idade reprodutiva em particular; a idade de início situou--se em torno de 28 anos8. Episódios de DM com sintomas maníacos foram observados em 40% dos deprimidos de duas amostras do WMHS, da Alemanha e dos EUA,

Tabela 1. Características epidemiológicas e clínicas da depressão maior nos 12 últimos meses em 89.750 adultos da população geral de 18 países* desenvolvidos e em desenvolvimento estudados no World Mental Health Survey*

Características	Países desenvolvidos	Países em desenvolvimento
Prevalência 12 meses (%)	5,5	5,9
Idade média de início (anos)	28,9	27,2
Nº médio de episódios na vida (n)	14,8	10,9
Persistência e gravidade en	n 12 meses	
Duração média (semanas)	27,0	26,0
Clinicamente grave (%)	33,9	41,8
Comprometimento ocupacional grave (%)	65,8	49,3
Média de dias incapacitado (n)	48,3	25,3

*18 países, 10 classificados pelo Banco Mundial como desenvolvidos (n = 52.485): Bélgica, França, Alemanha, Israel, Itália, Japão, Holanda, Nova Zelândia, Espanha e Estados Unidos; 8 em desenvolvimento (n = 37.265): Brasil, Colômbia, Índia, Líbano, México, África do Sul, Ucrânia e Shenzhen (China).

Tabela 2. Prevalências-vida e características demográfico-clínicas do espectro bipolar no World Mental Health Survey™

Características	TBI	TBII	TB	Fananton
Caracteristicas	IBI	IBII	subsindrômico	Espectro bipolar
Prevalências-vida (%) - SP/Brasil	0,9	0,2	1,1	2,1
Prevalências-vida (%) - 11 países*	0,6	0,4	1,4	2,4
Idade de início (anos)	18,4	20,0	21,9	
Sexo	H>M	H <m< td=""><td>H>M</td><td></td></m<>	H>M	
Anos de duração**	10,3	11,6	6,8	
Número de episódios**	77,6	63,6	31,8	
Clinicamente graves (%) últimos 12 meses	74,5	68,8	42,5	57,4
Tentativas de suicídio	25,6	20,8	9,5 16,0	

Países: Brasil, Bulgária, Colômbia, Nova Zelândia, Estados Unidos**, Índia, Japão, Líbano, México, Romênia, Shenzen; TB: transtomo bipolar; espectro bipolar; combinação dos três tipos de TB.
Fonte: Merikangas et al., 2007**, 2011*8.9.

e estas depressões com sintomas mistos se associaram a pior resposta a antidepressivos, mais ataques de pânico e história familiar de TB339. As prevalências-vida do TB tipo I situaram-se em torno de 1% em ambos os estudos nacionais e do TB tipo II, 0,2-0,7%, mas o espectro bipolar (inclui formas sindrômicas e subsindrômicas) foi mais bem investigado no ECA, estimado em 8,3% da população geral²², ficando em 2,1% do Megacity²⁰ (Tabela 2). Estudos populacionais prospectivos com melhor metodologia de rastreamento estimaram incidência do espectro bipolar em 10-20 anos de acompanhamento de 9-10,9% em 10-20 anos de acompanhamento⁶. O TB é uma doença com pico de início na adolescência, que se instala até os 20 anos de idade na maioria dos casos; portanto, em média 10 anos antes da DM, e tende a ser mais recorrente, grave e crônico que os transtornos depressivos^{12,39}.

Etiologia e fisiopatologia

Considera-se que tanto a DM quanto o TB resultam da complexa interação entre diversos processos psicológicos (personalidade e relacionamentos pessoais), ambientais (eventos adversos precoces, dieta, uso de substâncias, ritmos biológicos, dentre outros) e genéticos. Dessa forma, acredita-se hoje que múltiplos fatores com tamanho de efeito pequeno sejam responsáveis pela etiopatogenia dos TH38. Além disso, a incidência e a contribuição de cada um desses fatores (discutidos mais detalhadamente a seguir) variam substancialmente de indivíduo para indivíduo, o que acaba por se refletir na grande diversidade de manifestações clínicas (heterogeneidade fenotípica) dos TH.

Sabe-se que fatores genéticos desempenham importante papel na gênese desses transtornos. A participação genética no desenvolvimento da DM e do TB – avaliada por meio da concordância entre gêmeos monozigóticos – foi estimada em 37-40% e 40-70%, respectivamente^{9,11}. Além disso, filhos de mães bipolares têm duas vezes mais chance de desenvolver um ou mais transtornos mentais ao longo da vida²³. Porém, a contribuição de genes individuais é muito baixa para a maioria dos casos de depressão ou mesmo TB. O mecanismo mais aceito hoje de transmissão genética dos TH envolve uma combinação entre diversos genes e mecanismos genéticos complexos, incluindo raras variações de número de cópias (copy number variants), mutações dinâmicas e variantes de DNA mitocondrial⁹.

Dentre os fatores de risco ambientais, destacam-se o uso de substâncias psicoativas (álcool, drogas, inibidores do apetite, antidepressivos), alteração dos ritmos biológicos (privação de sono) e eventos adversos precoces, como perda parental, percepção de falta de carinho dos pais, baixo suporte social e abuso físico e/ou sexual na infância. Sabe-se que eventos adversos na infância estão associados a alterações persistentes nos sistemas de resposta a estresse, envolvendo principalmente o fator de liberação de corticotropina (CRH) e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), elevando a vulnerabilidade a transtornos afetivos e ansiosos na idade adulta7. Entretanto, as próprias características clínicas dos transtornos do humor graves comprometem maternagem e paternagem, causando aumento do estresse nos filhos, por exemplo, por abuso físico ou negligência. Em estudo realizado no Grupo de Doenças Afetivas do IPq-HC-FMUSP, mães com TB tipo I foram comparadas com controles dos serviços de ginecologia e obstetrícia do HCFMUSP e observou-se que 33,3% das bipolares causaram abuso físico e/ou psicológico por conta dos sintomas do TB, comparado com apenas 1,9% das controles; além disso, 81,6% versus 45,5% eram separadas, respectivamente, o que agravava ainda mais o impacto sobre a prole de risco23.

Alterações de ritmos circadianos associadas a redução de secreção/liberação de melatonina e disfunção do eixo HPA com secreção aumentada de CRH e hipercortisolemia foram consistentemente observados tanto na DM como no TB, porém o TB tem sido associado também a alterações na cadeia de produção energética celular – incluindo disfunção mitocondrial –, aumento de atividade inflamatória sistêmica e desequilíbrio em vias de sinalização intracelular envolvidas em processos como neurogênese, mielinização, plasticidade sináptica, excitabilidade neuronal e sobrevivência celular. Os principais sistemas em que foram reportadas alterações no transtorno bipolar são aqueles envolvendo as enzimas intracelulares glicogênio sintase cinase 3 (GSK3) e proteína cinase C (PKC). Esses sistemas comunicam-se entre si ao mesmo tempo em que sofrem influência e modulam outros fatores neuronais, como neurotrofinas, CRH e os neurotransmissores glutamato, serotonina, noradrenalina e dopamina. Além disso, é importante notar que a homeostase do cálcio celular exerce influência sobre a maioria desses sistemas de sinalização e produção energética celular, e que evidências de diferentes naturezas apontam para a ocorrência de uma disfunção dos canais de cálcio no TB³⁸.

O papel exato de cada um desses sistemas na regulação do humor ainda não é totalmente conhecido, assim como quais desses são primários e quais são secundários na cadeia etiológica dos transtornos afetivos. Acredita-se que algumas dessas anormalidades – principalmente aquelas impactando neurogênese, mielinização e plasticidade sináptica – ocorram em paralelo com alterações do desenvolvimento cerebral, levando a prejuízos de conectividade tanto estrutural como funcional entre o córtex pré-frontal ventromedial e as estruturas límbicas anteriores (principalmente a amígdala) já bem documentados no TB32. Na DM, diferentemente do TB, os estudos investigando anormalidades de conectividade funcional ainda são poucos para que se possa chegar a uma conclusão definitiva e o achado de neuroimagem mais consistentemente demonstrado é a redução volumétrica dos hipocampos, que guarda relação com a cronicidade da depressão (quanto maior o tempo de sintomas depressivos não tratados, maior a redução de volume hipocampal).

Quadro clínico

Transtornos depressivos

O termo depressão aqui se refere ao transtorno depressivo (Quadro 2) ou depressão maior (DSM-5)², cujas principais manifestações clínicas, independentemente da gravidade, são: humor depressivo e/ou falta de interesse e motivação; redução ou incapacidade de sentir prazer/alegria (anedonia); queda nos níveis de energia (fadiga, desânimo); e lentificação psicomotora. Dizer a um deprimido que reaja e sinta alegria é o mesmo que pedir a um paciente com as pernas fraturadas que corra.

O humor é depressivo ou irritável, hipersensível a eventos considerados negativos e sem reatividade a estímulos positivos, mas pode predominar apatia. Sentimentos e pensamentos são enviesados para uma temática negativa (p. ex., desânimo, baixa autoestima, culpa, desesperança, falta de inteligência, tristeza, apatia, ansiedade, tédio, vazio, falta de sentido, achar que está com uma doença grave, morte, suicídio). O paciente aumenta ou cria problemas. O pensamento costuma se lentificar, comprometendo o raciocínio, a capacidade de concentração e a memória (retenção e evocação de eventos). Desaparecem a força de vontade e a iniciativa para realizar atividades. Em depressões leves a moderadas, o paciente funciona após esforço inicial; nas graves, a capacidade de superação desaparece e a cobrança de uma reação piora o quadro. Em casos extremos, surge inanição. Pode haver lentificação ou agitação psicomotoras.

Geralmente, a autocrítica sobre a doença está preservada, mas a realidade passada ou atual é distorcida de

Quadro 2. Critérios diagnósticos de depressão maior segundo o DSM-5

No mínimo cinco dos sintomas seguintes estiveram presentes durante o mesmo período de 2 semanas e representam uma alteração a partir do funcionamento anterior; no mínimo um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer.

- Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado pelo relato subjetivo (p. ex., diz sentir-se triste, vazio) ou observações feitas por terceiros (p. ex., chora muito). Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável.
- Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades diárias, na maior parte do dia, quase todos os dias (indicado pelo relato subjetivo ou observações feitas por terceiros).
- 3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar de dieta (p. ex., mais de 5% do peso corporal em 1 mês), ou aumento ou diminuição do apetite quase todos os dias. Em crianças, considerar incapacidade de apresentar os ganhos de peso esperados.
- Insônia ou hipersônia quase todos os dias.
- Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis pelos outros, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento).
- Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.
- Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante) quase todos os dias (n\u00e3o meramente autorrecrimina\u00e7\u00e3o ou culpa por estar doente).
- Capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita pelos outros).
- Pensamentos de morte (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico de cometer suicídio.

Não incluir sintomas nitidamente decorrentes de uma condição médica geral, ou delfrios e alucinações incongruentes com o humor.

modo negativo. Na depressão psicótica, as ideias depressivas (pecado, pobreza, culpa, doença etc.) padecem de lógica, e são comuns alterações de sensopercepção, como alucinações auditivas e visuais.

As depressões são acompanhadas de alterações nos ritmos biológicos e sintomas vegetativos. O humor exibe variação circadiana, piorando de manhã e melhorando à tarde ou vice-versa. Apetite e peso podem aumentar ou diminuir. O sono do deprimido não é reparador, mas pode haver hipersônia (dormir mais de 10 horas). Frequentemente, surgem sintomas físicos ou dolorosos, além de diminuição ou perda do desejo sexual.

Subtipos depressivos

Os sintomas depressivos manifestam-se de maneira dimensional na população e assim a apresentação e o curso clínico das depressões são heterogêneos. Mesmo indivíduos que não preenchem critérios para depressão maior podem apresentar morbidade e prejuízo funcional significativos⁴. Existem diversos subtipos depressivos, classificados de acordo com a sintomatologia clínica (melancólica ou somática, psicótica, atípica), polaridade (bipolar ou unipolar), curso (recorrente, crônico), fatores desencadeantes (sazonal, puerperal) e gravidade (leve, moderada ou grave). A CID-10 inclui a maior parte, mas nem todos subtipos depressivos descritos no DSM-5, como a depressão sazonal e a atípica. Existe um consen-

so nas definições de gravidade: a depressão leve não incapacita, mas ocasiona sofrimento considerável; a moderada compromete parcialmente o desempenho profissional ou doméstico; e a grave é incapacitante social e profissionalmente^{2,28}. No Quadro 3, estão listados os principais subtipos, chamados de especificadores, suas características clínicas e critérios operacionais conforme o DSM-5.

Es	pecificador e critérios diagnósticos	Observações e códigos CID-10		
500	ofrimento ansioso 2 sintomas			
2. 3. 4.	Sentir-se nervoso ou tenso Sentir-se incomumente inquieto Dificuldade de concentração por estar preocupado Medo de que algo terrível possa acontecer Sensação de que a pessoa pode perder o controle de si mesma	Presente na DM e na depressão bipolar. Associado a: maior risco de suicídio, maior duração da doença e pior resposta a tratamentos		
100	aracterísticas mistas 3 sintomas + episódio depressivo	Sintomas maníacos superpostos à depressão maior		
_	Humor elevado, expansivo Autoestima aumentada ou grandiosidade Mais falante que o habitual ou pressão	Fator de risco importante no desencadeamento do TB tipo I ou II		
4.	para continuar falando Fuga de ideias ou sensação subjetiva de que os pensamentos estão acelerados	Útil no planejamento terapêutico: antidepressivos podem		
5.	Aumento de energia ou de atividade dirigida a objetivos (socialmente, no trabalho ou na escola)	causar ciclagem para hipomania ou agravar os sintomas		
6.	Envolvimento aumentado ou excessivo em atividades de alto potencial de consequências ruins (p. ex., compras desenfreadas, indiscrições sexuais,			
7.	investimentos em negócios insensatos) Redução da necessidade de sono (sentir-se repousado, apesar de dormir menos que o habitual)			
M	elancólica	CID-10, "com		
de	3 sintomas + anedonia ou humor pressivo não reativo a estímulos azerosos	características somáticas*: F31.31, F32.01, F32.11, F33.01 e F33.11		
1.	Tristeza de qualidade distinta da normal, morosidade, sensação de vazio	Depressão grave, frequente em		
	Depressão pior de manhã Despertar precoce (2 horas ou mais antes do habitual)	internados		
4.	Retardo ou agitação psicomotora acentuadas			
5.	Acentuada diminuição de apetite, perda de peso			
6.	Sentimentos de culpa excessivos ou			

no DSM-5 e códigos da CID-10 equivalentes (continuação) Mais comum em ≥ 2 sintomas + reatividade do humor a deprimidos bipolares estímulos prazerosos Aumento de apetite e/ou ganho de peso Ao contrário da Hipersônia melancólica, a 3. Exaustão (sensação de peso nas pemas depressão atípica e braços) classicamente Padrão duradouro de sensibilidade à responde a inibidores rejeição interpessoal da monoamino-oxidase (IMAOs) e não a antidepressivos tricíclicos^a F31.5, F32.3, F33.3 Presença de delírios e/ou alucinações O tratamento deve ser Congruentes com o humor inadequação pessoal, culpa, doença, incisivo com morte, niilismo, punição merecida antidepressivos de amplo espectro de Incongruentes com o humor persecutórios, religiosos, em geral ação (p. ex., associados aos delírios/alucinações de antidepressivos conteúdos depressivos tricíclicos, venlafaxina) em doses altas associados com antipsicóticos. Está indicada eletroconvulsoterapia Com catatonia Quadro psicótico Comportamentos ou movimentos estranhos, como imobilidade, atividade motora excessiva despropositada, rigidez ou adoção de posturas bizarras, imitação de gestos e palavras; quadro raro. Início no periparto 3-6% das mulheres apresentam DM da Em mais de 90% dos gestação até as primeiras 4 semanas casos de psicose pós-parto, via de regra em primíparas; 50% puerperal, trata-se de delas desenvolveram a DM durante a um TB grave, para o gestação qual o tratamento Quando a DM for psicótica, está associada medicamentoso incisivo ao TB tipo I e história familiar de TB. Nestes ou com casos, 30-50% recidivam em novas eletroconvulsoterapia é gestações indicado Associado a DM e Padrão sazonal depressão bipolar, DM recorrente em determinadas estações principalmente no TB do ano por 2 anos seguidos, geralmente iniciando no outono ou inverno e remitindo tipo II Depressões do inverno na primavera Remissões totais ou ciclagem para mania são mais frequentes em ou hipomania também acontecem em jovens Respondem ao determinado período do ano. Devem predominar episódios sazonais em relação tratamento com aos não sazonais durante a vida fototerapia e antidepressivos DM: transtorno depressivo maior. Entre parênteses, encontram-se os respectivos códigos da CID-10, quando houver. Via de regra, os subtipos se aplicam ao episódio atual, pois um mesmo deprimido pode apresentar diferentes subtipos

depressivos ao longo da vida.

Quadro 3. Especificadores do transtorno depressivo maior (DM)

Foram incluídos os especificadores "com sofrimento ansioso" e "com características mistas" em decorrência de novos achados em pesquisas. A ansiedade é um sintoma frequente nas depressões, piorando seu prognóstico, e os sintomas mistos maníaco-depressivos, que pertenciam ao TB e formavam a categoria estado misto, foram incluídos na DM para descrever deprimidos mais propensos a desenvolverem TB (Quadro 3). Essas características clínicas são importantes na escolha do tratamento, como veremos adiante.

Distimia

Incluída na CID-10 como transtorno do humor persistente, a distimia é um estado depressivo de intensidade leve e crônico (duração > 2 anos), marcado por sentimentos frequentes de insatisfação e pessimismo. Como a maioria dos pacientes desenvolve francos episódios depressivos, ela foi incluída no DSM-5 como transtorno depressivo crônico, uma vez que o quadro clínico é semelhante ao da depressão maior, porém com sintomatologia atenuada e persistente. Por conta da cronicidade, os sintomas são interpretados pelos pacientes como características da personalidade. Não são incapacitantes, porém comprometem o rendimento profissional e interferem nas relações sociais e familiares. O tratamento deve durar anos.

Depressão bipolar (F31.3, F31.4)

Mais de 20% dos deprimidos da atenção primária à saúde e metade das depressões em ambulatórios psiquiátricos são na realidade bipolares e constituem o motivo principal de procura por tratamento, por serem mais graves e comprometedoras. Frequentemente, são a manifestação inicial do TB, já na adolescência. Ainda que subsindrômica, a depressão é a apresentação clínica mais prevalente do TB ao longo da vida¹⁵. Ela não se diferencia clinicamente da DM, mas características atípicas, como hipersônia e aumento de fome e/ou peso, são mais comuns na depressão bipolar que na DM²¹.

O tratamento com antidepressivos e sem estabilizadores do humor pode agravar a sintomatologia e o

Quadro 4. Critérios diagnósticos de transtorno depressivo crônico (distimia) do DSM-5

- A. Humor deprimido na maior parte do dia, na maioria dos dias, indicado por relato subjetivo ou observação feita por terceiros, pelo período mínimo de 2 anos
 - Em crianças e adolescentes, o humor pode ser irritável, com duração mínima de 1 ano
- Presença, enquanto deprimido, de duas (ou mais) das seguintes características:
 - Apetite diminuído ou hiperfagia
 - Insônia ou hipersônia
 - Baixa energia ou fadiga
 - Baixa autoestima
 - Fraca concentração ou dificuldade de tomar decisões
 - Sentimentos de desesperança

prognóstico²⁹. É fundamental rastrear sintomas maníacos ou hipomaníacos no passado e antecedentes familiares de TB na abordagem inicial de um deprimido, além de outros fatores de risco (Quadro 5).

Transtorno bipolar

O TB é um dos quadros nosológicos mais consistentes da história da medicina e as formas típicas (maníacodepressivas) da doença são bem caracterizadas e reconhecíveis, permitindo diagnóstico precoce e confiável. O TB distingue-se da DM pela presença, atual ou passada, de períodos de dias, meses ou anos nos quais o humor ficou irritável ou exaltado, houve maior entusiasmo ou impaciência e sensação de "pavio curto", somada a aumento de energia mental e/ou física, maior impulsividade e aceleração de pensamentos. Ele é classificado em dois grupos principais, TB tipo I e TB tipo II. Para o diagnóstico de TB tipo I, é imprescindível a presença atual ou passada de episódios de mania. O TB tipo II cursa no máximo com hipomanias. Habitualmente, eles se repetem inúmeras vezes ao longo da vida, entremeados por períodos de depressão ou com sintomas mistos15. O diagnóstico é longitudinal, depende da lembrança de episódios anteriores e requer habilidade e treinamento específicos. Deve-se pesquisar: todos os sintomas maníaco-depressivos atuais e do passado, curso e evolução dos episódios desde a infância e a adolescência, antecedentes familiares e idade de início precoce, inclusive de sintomas subsindrômicos. Determinadas características clínicas e evolutivas podem se associar aos episódios de mania e hipomania, chamadas especificadores no DSM-5 (Quadro 6). Os especificadores da depressão bipolar são os mesmos descritos anteriormente para a DM (Quadro 3).

Quadro 5. Características sugestivas de bipolaridade na depressão

Idade de início precoce (antes dos 25 anos)

Depressão com sintomas atípicos e depressão psicótica

Depressão puerperal

Início e término abrupto do episódio depressivo

Episódios depressivos breves (< 3 meses)

Depressão recorrente

Retardo psicomotor significativo

Sazonalidade

História familiar de transtorno bipolar em parente de 1º grau

Temperamento ciclotímico ou hipertímico

Perda de efeito antidepressivo (resposta aguda, mas não profilática)

Falha de resposta a pelo menos três esquemas adequados com antidepressivos

Presença de sintomas de hiperativação (aumento de energia, inquietação, redução da necessidade de sono), irritabilidade intensa, pensamentos acelerados e aumento de libido e outros impulsos aumentados durante um episódio depressivo

Especificador e critérios diagnósticos	Observações e códigos CID-10
Sintomas ansiosos, catatonia, início no periparto ou padrão sazonal: DM	Semelhante aos especificadores do episódio depressivo na DM (Quadro 1)
Características mistas ≥ 3 dos seguintes sintomas	F31.6
Disforia ou humor depressivo acentuado Interesse ou prazer diminuído em todas ou quase todas as atividades Retardo psicomotor quase diário Fadiga ou perda de energia Sentimento de inutilidade ou de culpa excessiva ou inapropriada Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio	Concomitância de sintomas maníacos e depressivos ou alternância rápida entre ambos
Ciclagem rápida (TB tipo I ou tipo II): ≥ 4 episódios de humor (maníaco, hipomaníaco ou depressivo maior) nos últimos 12 meses	Sem correspondência no CID-10
Características psicóticas Presença de delírios e/ou alucinações	F31.2
Congruentes com o humor: grandiosidade, invulnerabilidade etc Incongruentes com o humor: conteúdo dos delírios e/ou alucinações inconsistente com a polaridade do episódio ou mistura de temas congruentes e incongruentes com o humor	

Mania

As principais características da mania e da hipomania são humor expansivo ou irritabilidade com sentimentos enviesados para o positivo e ativação psicomotora (aceleração de pensamentos e aumento de energia). A aparência pode tornar-se mais chamativa, colorida, até mesmo inadequada ou bizarra. Aumentam a reatividade a eventos considerados estressores e a busca por estímulos. Os sintomas variam intra e interindividualmente de um episódio a outro. No Quadro 7, são apresentados os principais sintomas maníacos e os critérios diagnósticos.

Os sentimentos assumem viés positivo (p. ex., grandiosidade, otimismo exagerado, destemor, autoestima aumentada) ou diferente do habitual do paciente (ironia, frieza, arrogância, impaciência, egocentrismo). Os pensamentos se aceleram em relação a determinada(s) temática(s), mas de modo obstinado, e guardam relação com a vida do paciente, mas podem ter conteúdo religioso/esotérico, erotizado ou paranoide. O pensamento padece de lógica, ramifica-se nos detalhes e o paciente tem pressão por falar; pode tornar-se argumentativo e extremamente convincente. Quando muito grave o quadro clínico é acom-

Quadro 7. Critérios diagnósticos de mania segundo o DSM-5

- Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansível ou irritável, com duração mínima de 1 semana (ou qualquer duração se a hospitalização se fizer necessária)
- B. Durante o período de perturbação do humor três (ou mais) dos seguintes sintomas persistiram (quatro se o humor for apenas irritável) e têm estado presentes em grau significativo:
 - Autoestima inflada ou grandiosidade
 - Redução da necessidade de sono (p. ex., sente-se refeito depois de apenas 3 horas de sono)
 - Mais loquaz do que o habitual ou pressão por falar
 - Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão correndo
 - Distraibilidade (i. e., a atenção é desviada com excessiva facilidade para estímulos externos insignificantes ou irrelevantes)
 - Aumento da atividade dirigida a objetivos (socialmente, no trabalho, na escola, ou sexualmente) ou agitação psicomotora
 - Envolvimento excessivo em atividades prazerosas com alto potencial para consequências dolorosas (p. ex., envolvimento em surtos incontidos de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos)

panhado de fugade ideias e confusão mental. Surge distração e a memória pode ficar prejudicada ou aumentada com maior afluxo de ideias. Existe uma dificuldade de organizar e planejar a vida e de hierarquizar problemas e atividades. A sensação de energia física aumenta, bem como a desinibição. São exemplos: necessidade de sair, de ter liberdade, brigar, falar alto, xingar, gargalhar, cantar, contar piadas, dançar ou gritar, interromper os outros, tornar-se inconveniente e provocativo. O paciente torna-se mais ocupado e menos funcional. Há aumento da impulsividade, por exemplo, para beber, fumar, consumir drogas, para o sexo (aumento do interesse ou fisicamente), fazer piercings e tatuagens, jogar, comprar, presentear, dirigir em alta velocidade. Hoje em dia, a necessidade premente de comunicar-se via celular ou de usar mídia eletronica em geral pode significar sintomatologia (hipo)maníaca.

O paciente não avalia as consequências dos atos: assume riscos ou tem comportamentos de risco (nos esportes, negócios, cometendo atos delinquentes, sexo sem precaução etc.). A mania geralmente é um quadro psicótico, pela ausencia do senso de razão e da crítica do estado patológico, com distorção da realidade. Na presença de delírios ou alucinações (visuais, auditivas, sinestésicas), cabe o diagnóstico diferencial com esquizofrenia. Geralmente, há diminuição da necessidade ou quantidade de sono. As consequências são potencialmente danosas em diferentes esferas da vida do paciente e aumentam o risco de morte e de perdas irreparáveis em nível sociofamiliar, profissional ou mesmo legal.

Hipomania

A hipomania é uma mania atenuada, difícil de diagnosticar por ser mais leve e confundida com uma melhora da depressão. Deve ser observável por outros, sem sintomas psicóticos ou grave comprometimento funcional (Quadro 8). Para o diagnóstico, é essencial um período distinto de humor expansivo ou irritável, acompanhado das mesmas alterações psicopatológicas da mania, principalmente hiperatividade de ideias ou ocupacional, apresentam, mas não percebem e não se queixam. As atividades tornam-se prementes, inadiáveis e fazem o indivíduo descuidar do todo da vida afetiva e profissional. Exacerbam--se de modo obstinado, desproporcional e/ou desequilibrado: por exemplo, novos planos, empreendimentos, novas paixões, trabalhar (excessivamente, sem cansaço proporcional; começar muitas coisas e não terminar), necessitar ficar mais ao celular/computador, relacionar-se mais socialmente, escrever, andar, comprar, viajar, fazer exercícios etc. O aumento da energia física e/ou mental é difícil de identificar porque o paciente não se queixa. Alterações comportamentais podem levar a abuso de substâncias, separações e perda de escolaridade ou emprego.

Transtorno bipolar misto

Quando sintomas depressivos estão presentes nos quadros de mania durante vários dias, o quadro clínico passa a se chamar estado misto na CID-10. O DSM-5 substituiu tal categoria pelo especificador sintomas mistos, aplicável a todos os tipos de episódios – depressivos, maníacos e hipomaníacos (Quadros 3 e 6). Mais prevalente em mulheres, possui o pior prognóstico, pela tendência a cronificar, maior sofrimento, ansiedade (tensão interna, desassossego, ataques de pânico, fobias) e pelo maior risco de suicídio comparado com episódios na forma pura^{34,35}. Seu diagnóstico é dificil, pois se confunde com inúmeros outros quadros psiquiátricos. A superposição de sintomas maníaco-depressivos resulta em instabilidade afetiva, e diferentes comportamentos impulsivos podem surgir no intuito de aliviar a ansiedade ou canalizar a inquietação causada por depressões mistas ou (hipo)manias mistas. Como exemplos, citam-se raiva, violência, auto ou heteroagressividade (bater, ameaçar, cortar-se), tentativas de suicídio, abuso de substâncias (cigarro, álcool, drogas, tranquilizantes, analgésicos), comer por ansiedade, fazer compras compulsivas. Habitualmente, o paciente troca o dia pela noite; amanhece torporoso e deprimido, melhora depois do almoço e à tarde fica ansioso, mas à noite não consegue desligar e se mantém ocupado ou agitado. A confusão com o transtorno de personalidade borderline é frequente e retarda a conduta adequada. Antidepressivos podem agravar sintomas disfóricos e ansiosos, devendo ser evitados. Geralmente, são necessárias combinações de estabilizadores do humor e antipsicóticos atípicos.

Ciclotimia

Caracteriza-se por manifestações afetivas subsindrômicas de natureza depressiva e hipomaníaca oscilantes (duração de 2 dias a 1 semana) e alternadas durante pelo menos 2 anos (Quadro 9). Em alguns ciclotímicos, predominam humor depressivo ou irritável, em outros, traços de sintomas hipomaníacos (p. ex., aceleração de pensamentos, estar mais ocupado, irritabilidade). Podem representar pródromos de um franco TB ou perdurar ao longo da vida sem agravamentos. Os que procuram atendimento geralmente são adultos jovens com rompimentos sociais na vida, como problemas com relacionamentos amorosos, extravagâncias financeiras, mudanças repetidas nos planos de vida, nos estudos ou no trabalho, mudanças geográficas de domicílio e abuso de múltiplas substâncias. Os sintomas compõem-se de alterações bifásicas subsindrômicas na energia, atividade, humor e cognição. Quando as oscilações do humor são extremas e se associam a diversos conflitos interpessoais e rompimentos, muitos ciclotímicos recebem erroneamente o diagnóstico de algum transtorno de personalidade, como o borderline.

Quadro 8. Critérios diagnósticos para hipomania segundo o DSM-5

- A. Um período distinto de humor persistentemente elevado, expansivo ou irritável, durando todo o tempo ao longo de um período mínimo de 4 dias, nitidamente diferente do humor habitual não deprimido
- B. Durante o período da perturbação do humor, três (ou mais) dos seguintes sintomas persistiram (quatro se o humor é apenas irritável) e estiveram presentes em um grau significativo:
 - Autoestima inflada de modo significativo
 - Redução da necessidade de sono (p. ex., sente-se refeito depois de apenas 3 horas de sono)
 - Mais loquaz do que o habitual ou pressão por falar
 - Fuga de ideias ou experiências subjetivas de que os pensamentos estão acelerados
 - Distraibilidade (i. e., atenção é desviada muito facilmente por estímulos externos insignificantes ou irrelevantes)
 - Aumento da atividade dirigida a objetivos (socialmente, no trabalho, na escola ou sexualmente) ou agitação psicomotora
 - Envolvimento excessivo em atividades prazerosas com alto potencial para consequências dolorosas (p. ex., envolver-se em surtos desenfreados de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos)

Quadro 9. Critérios diagnósticos de ciclotimia segundo o DSM-5

- A. Pelo período mínimo de 2 anos, presença de numerosos períodos com sintomas hipomaníacos e numerosos períodos com sintomas depressivos que não satisfazem os critérios para um episódio depressivo maior.
 - Em crianças e adolescentes, a duração deve ser de pelo menos 1 ano
- Durante o período estipulado de 2 anos (1 ano para crianças e adolescentes), o indivíduo não ficou sem sintomas do primeiro critério por mais de 2 meses consecutivos
- Nenhum episódio depressivo maior, episódio maníaco ou episódio misto esteve presente durante os 2 primeiros anos da perturbação

Após os 2 anos iniciais (1 ano para crianças e adolescentes) do transtorno ciclotímico, pode haver superposição de episódios maníacos ou mistos (neste caso, transtorno bipolar tipo I e transtorno ciclotímico podem ser diagnosticados concomitantemente) ou episódios depressivos maiores (neste caso, diagnostica-se tanto transtorno bipolar tipo II quanto transtorno ciclotímico)

Diagnóstico diferencial

São inúmeras as condições clínicas e medicações (Quadro 10) associadas a quadros depressivos descritas na literatura, contudo, muitas não foram confirmadas em estudos controlados realizados posteriormente. Na suspeita de depressão associada a alguma medicação, é importante observar se há relação temporal entre iniciar e aumentar a dose do fármaco e o início dos sintomas afetivos. Para diferenciar um estado de humor patológico de reações afetivas normais de tristeza (p. ex., a reação de luto a uma perda), basta a presença dos demais sintomas que permitem o diagnóstico, a exemplo de falta de motivação, anedonia, negativismo, alterações psicomotoras e insônia.

O TB leva, em média, 10 anos ou mais para ser diagnosticado; em geral, o paciente passou por mais de três médicos e teve pelo menos três diagnósticos incorretos. O principal erro diagnóstico é o de depressão unipolar, principalmente em mulheres, seguido de alcoolismo e esquizofrenia em homens. Transtornos que cursam com impulsividade aumentada (bulimia, transtorno obsessivocompulsivo, jogo patológico, cleptomania etc.), relacionados ao uso de substâncias, transtornos ansiosos, depressão unipolar, psicoses, distúrbio de déficit de atenção e hiperatividade, transtorno de personalidade borderline, transtorno de conduta, entre outros, podem ocorrer associados ao TB ou significar apenas uma piora dos sintomas maníacos ou mistos. A mania psicótica grave pode se confundir com um surto esquizofrênico, na presença de confusão mental, discurso desconexo, delírios ou alucinações e comportamento desorganizado.

Quadro 10. Principais condições clínicas associadas à depressão e ao transtorno bipolar

Cardiovasculares: infarto agudo do miocárdio e circulação extracorpórea

Doenças autoimunes: principalmente lúpus eritematoso sistêmico

Endocrinológicas: hipo e hipertireoidismo, doença de Addison, síndrome de Cushing, hipopituitarismo, hiperparatireoidismo

Hematológicas e metabólicas: anemias, deficiência de folato, deficiência de vitamina B12, deficiência de tiamina, insuficiência hepática, doença de Wilson, porfina, hipo ou hipercalcemia

Infecções: mononucleose, hepatites, influenza, HIV e infecções do sistema nervoso central

Neurológicas: lesões cerebrais (p. ex., tumores, lesões vasculares, trauma cranioencefálico, abscesso e outras lesões infecciosas), principalmente acometendo região frontal esquerda; meningites e meningoencefalites; neurolues; esclerose múltipla; hidrocefalia; epilepsia; demências; doença de Parkinson

Neoplasias: câncer de pâncreas e de pulmão, síndromes paraneoplásicas

Medicações: reserpina e metildopa (anti-hipertensivos); corticosteroides; anti-inflamatórios não hormonais; vigabatrina e topiramato (antiepilépticos); uso prolongado de benzodiazepínicos e barbitúricos; intoxicação por depressores do sistema nervoso central (p. ex., álcool) e abstinência de psicoestimulantes (p. ex., cocaína) e opiáceos

O diagnóstico diferencial leva em conta a sintomatologia (concomitância com aceleração de pensamentos, aumento da energia e alterações do humor e afetivas), o curso e a evolução (episódica, com depressões, hipomanias e estados mistos), a presença de história familiar de transtorno do humor ou alcoolismo, idade de início precoce, entre outros (Quadro 5).

Curso e evolução

Os transtornos do humor cursam de modo episódico ou persistente ao longo do tempo, com remissões espontâneas ou cronificação, início súbito ou insidioso. Quando há melhora, geralmente os pacientes acham que estão curados, abandonam o tratamento e recaem cedo ou tarde. Cerca de 50% das depressões evoluem na forma de episódios únicos, mas o TB é de natureza recorrente e crônica, com incontáveis episódios e persistência sintomatológica duradoura (Tabelas 1 e 2). Depressões muito recorrentes se assemelham clinicamente ao TB e sintomas maníacos costumam passar despercebidos em meio à sucessão de crises¹². Na maioria dos bipolares que buscam atendimento, predominam episódios depressivos em relação aos maníacos/hipomaníacos, mas estudos recentes de amostras da população geral identificaram taxas semelhantes de indivíduos que cursaram somente com episódios maníacos ou hipomaníacos durante a vida, principalmente no sexo masculino5,6,15.

Morbidade e mortalidade

A depressão aumenta em 80% a mortalidade por causas somáticas, principalmente doenças cardíacas, com destaque para coronariopatias (81%), mas também diabetes (60%), hipertensão (42%), acidente vascular cerebral (34%), doença de Alzheimer (66%) e obesidade (58%)30. Também é fator de risco de morte por suicídio, representando 46,1% de DALY atribuídos a lesões intencionais no GBD 201010. O risco de suicídio deve ser investigado ativamente e tratado de modo incisivo. Tentativas de suicídio devem ser valorizadas do ponto de vista clínico, e adotar postura preconceituosa, como não dar importância ao intento suicida, é má prática médica. As depressões são a principal causa de suicídio, mas o risco é maior nas bipolares do que na DM12,13. Tentativas de suicídio acontecem em 20 a 25% dos indivíduos com TB tipo II e tipo I, respectivamente, em amostras da população geral (Tabela 2), e em 19,9% numa amostra clínica de bipolares, comparados com 9,5% dos unipolares durante 18 meses de acompanhamento¹³. São mais comuns no sexo feminino e há aumento do risco na presença de comorbidades psiquiátricas31. Mesmo no TB, o risco é maior nas depressões com sintomas mistos do que nas depressões puras, o que só recentemente vem sendo mais bem investigado; além disso, deixar de identificar o TB impede o adequado tratamento 13,35. Dentre os transtornos mentais, o TB foi a principal causa de suicídio em homens (7,77%) ao longo de 36 anos de acompanhamento, e a segunda maior nas mulheres (4,78%), depois da esquizofrenia (4,91%); tentativas de suicídio anteriores dobraram os riscos, principalmente em homens (17%); comparativamente, na amostra não psiquiátrica, o risco foi de 0,72% nos homens e 0,26% nas mulheres²⁷. Sexo masculino e história familiar de suicídio são preditores de suicídio no TB³².

Em adolescentes deprimidos, uma das hipóteses para o risco de suicídio associado a antidepressivos é a de que teriam depressão como manifestação inicial de um TB e o antidepressivo funcionaria como um gatilho, levando à inquietação e ao aumento da impulsividade típicas de quadros mistos. O médico deve estar atento aos fatores associados a maior risco de bipolaridade, principalmente em pacientes com má resposta terapêutica (Quadro 5).

Tratamento

Transtornos depressivos

O planejamento terapêutico inclui uma investigação laboratorial preliminar (Quadro 11) e avaliação de gravidade, observando-se a existência de situações em que o paciente deve ser encaminhado para tratamento com psiquiatra (Quadro 12). As estratégias de tratamento vão do uso de medicamentos antidepressivos (existem mais de

Quadro 11. Investigação clínica preliminar

Todos os pacientes: hemograma, TSH e T4 livre, glicemia de jejum, colesterol total e frações, triglicérides

Antes de iniciar ADT: ECG, principalmente em pacientes maiores de 40 anos e/ou com antecedente de doença cardiovascular e/ou história familiar de morte súbita, síndrome de Brugada ou Wolf-Parkinson--White (considerar avaliação cardiológica)

Uso de antidepressivos com ação dual ou inibidores seletivos de recaptura de noradrenalina: medir PA antes de iniciar tratamento; monitoração regular da PA, principalmente após aumentos de dose

Pacientes com déficits neurológicos focais, história de trauma recente ou indícios de alteração da personalidade (em adultos): tomografia computadorizada de crânio ou, preferencialmente, ressonância magnética de crânio

Sintomas sistêmicos sugestivos de doenças autoimunes ou depressão resistente: perfil reumatológico

Outros exames: dependem do direcionamento diagnóstico

ADT: Antidepressivo tricíclico.

Quadro 12. Quando encaminhar o paciente para o psiquiatra?

Depressão maior que não respondeu a dois ensaios, com tempo e dose adequados, com antidepressivos de classes diferentes (depressão resistente)

Presença de sintomas psicóticos

Suspeita de transtorno bipolar

Risco de suicídio

Gravidade, com significativa perda de autonomia, justificando necessidade de internação psiquiátrica

trinta compostos diferentes) (Tabela 3) a abordagens psicológicas (psicoterapias, terapia familiar, grupos psicoeducacionais e de autoajuda) e tratamentos bioló-

Tabela 3. Medicamentos antidepre terapéutica (mg/dia)	essivos – dose inic	cial e faixa
Medicamentos antidepressivos	Dosagem inicial	Faixa terapêutica
Tricíclicos		
■ Imipramina	25-50	100-300
Amitriptilina	25-50	100-300

■ Nortriptilina	25	50-150
Tetracíclicos		

25

50

100-300

100-225

Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS)

Clomipramina

Maprotilina

- riuoxeuria	20	20-00
■ Paroxetina	20	20-60
Citalopram	20	20-50

■ Escitalopram 10 10-20 ■ Sertralina 50 50-200 ■ Fluvoxamina 50 50-300

Inibidores de recaptação de dopamina e noradrenalina

Bupropiona	150	150-300

Inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN)

- Duioxeuria	30	00-120
■ Milnaciprano	25	50-100
	1000	(ACCEPTED

■ Venlafaxina 37,5 75-375

■ Desvenlafaxina 50 50-200

Moduladores de serotonina

 Miansenna 	30	30-90
Tianeptina	37,5	37,5

50-100

200-600

Moduladores de noradrenalina e serotonina

 Mirtazapina 	15	15-45

Moduladores de noradrenalina

 Reboxetina 	4-8	8-12

Inibidores da monoamino-oxidase (IMAO)

Irreversíveis

Trazodona

Tranilcipromina	10	20-60

Reversíveis e seletivos MAO A

150	300-600
	150

Antagonista da melatonina

■ Agomelatina	25	25-50
, douge and		

gicos não farmacológicos, como eletroconvulsoterapia (ECT), estimulação magnética transcraniana (EMTC), fototerapia, entre outros. Os antidepressivos (AD) mais novos introduzidos no mercado apresentam melhor tolerância a eventos adversos, mas as taxas de resposta em torno de 50 a 75% não os distinguem entre si⁴.

Neste capítulo, a ênfase será na terapêutica medicamentosa, por ser a mais utilizada e por considerar-se que deverão ser encaminhados ao psiquiatra casos em que outras estratégias de tratamento estejam indicadas. A escolha do tratamento depende de uma série de fatores⁴: características clínicas da doença (gravidade e subtipo) (Quadro 13), resposta medicamentosa prévia, condições médicas que podem ser agravadas pelo AD (p. ex., síndrome metabólica), interações medicamentosas negativas com medicações não psiquiátricas, efeitos colaterais de curto e longo prazos (p. ex., ganho de peso, redução de libido), adesão, história

Depressão grave	ADT, IMAO, venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, milnaciprano, mirtazapina, escitalopram, ECT				
Depressão atípica	Eficácia superior dos IMAO não seletivos (tranilcipromina) em relação aos ADT e ISRS. Resultados controversos com moclobemida, um IMAO reversível, cujo uso não requer dieta de IMAO (pobre em tiramina). Apesar disso, recomenda-se tentar ISRS e, em caso de não resposta, trocar por tranilcipromina (necessidade de dieta; são proibidos derivados da morfina, adrenalina, descongestionantes nasais e antigripais, simpatomiméticos em geral, entre outros) Um estudo controlado verificou boa resposta à TCC				
Depressão melancólica	ADT, venlafaxina, desvenlafaxina, milnaciprano e mirtazapina apresentam eficácia superior à dos ISRS Depressão melancólica é um preditor de boa resposta à ECT				
Distimia	Apenas 40-50% dos pacientes respondem à terapia farmacológica e não parece haver diferença de eficácia entre as várias classes de antidepressivos (ADT, ISRS e IMAO) Amisulprida (50 mg/dia), um antipsicótico atípico, apresenta eficácia semelhante à dos antidepressivos, com tempo de ação aparentemente mais rápido Psicoterapia, principalmente a TCC, apresenta resultados semelhantes aos obtidos com antidepressivos, sendo importante sua indicação				
Depressão psicótica	Combinação de medicamentos antidepressivos com antipsicóticos ECT				
Depressão sazonal	Fototerapia e ISRS				

de eficácia em parente de primeiro grau, antecedentes de resistência a tratamentos e preferência do paciente.

É fundamental determinar se o paciente pode ser tratado ambulatorialmente ou se necessita de internação psiquiátrica (voluntária ou compulsória). Esta é indicada quando há risco iminente de suicídio (tentativas anteriores ou planejamento explícito) ou incapacidade do paciente de reconhecer ou seguir as orientações médicas (p. ex., depressão psicótica). Outras indicações incluem falta de suporte ou elevado nível de estresse psicossocial, acentuado prejuízo funcional ou debilidade física e presença de condições médicas que dificultem o manejo terapêutico (p. ex., dependência de substâncias ou doença cardíaca).

O tratamento da depressão é dividido em três fases: aguda, continuação e manutenção. A primeira visa à remissão dos sintomas (ausência de sintomas ou sinais para preencher o diagnóstico de transtorno) e à recuperação funcional, e sua duração varia de 8 a 12 semanas. A fase de continuação objetiva prevenir recaídas (retorno sintomatológico do episódio-índice) e a remissão total, inclusive de sintomas residuais, com duração de 6 a 12 meses. O tratamento de manutenção está indicado em pacientes com grande risco de recidivas: depressões crônicas (duração acima de 2 anos), episódios graves (com tentativas de suicídio ou sintomas psicóticos), depressões resistentes a tratamento, mais que dois episódios em 2 anos ou depressões recorrentes (três ou mais episódios ao longo da vida) e depressão no idoso (acima dos 65 anos). Deve se estender por no mínimo 3 anos e eventualmente ser vitalício. Para se atingir a remissão sintomatológica, a dose eficaz deve ser mantida. Retirada lenta no decorrer de 4 a 6 meses permite observar o retorno dos sintomas. Os pacientes necessitam estar cientes da natureza crônica e recidivante da depressão e permanecer alertas aos primeiros sinais. Se houver má resposta após 2 semanas ou melhora parcial depois de 4 semanas, apesar de doses adequadas, orienta-se trocar por antidepressivo de outra classe. Em caso de não haver resposta novamente, considerar o encaminhamento ao psiquiatra, pois se trata de depressão resistente.

Este deve ser introduzido de maneira gradual e a progressão da dose dependerá da resposta clínica, da classe da medicação e da tolerabilidade do paciente. Inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRS), bupropiona, duloxetina, mirtazapina, agomelatina e desvenlafaxina podem ser eficazes nas doses iniciais, ou serem aumentadas em caso de resposta parcial após 10 a 15 dias. Compostos cuja eficácia depende do incremento gradativo das doses, como AD tricíclicos (ADT), inibidores da monoamino-oxidase (IMAO) e venlafaxina, devem ter a posologia acertada a cada semana conforme resposta e tolerabilidade (Tabelas 3 e 4). Em condições graves, aumenta-se a dose a cada 3 dias até atingir níveis minimamente eficazes. O objetivo do tratamento é o retorno aos níveis de funcionamento e bem-estar pré-mórbidos, pois a manutenção de sintomas residuais triplica o risco de recidivas. Os sintomas depressivos melhoram significativamente já depois da primeira semana, mesmo com

Nome genérico	Anticolinér- gicos*	Náusea/ sintomas gastrintestinais	Sedação	Insônia/ inquietação	Disfunção sexual	Hipotensão ortostática	Ganho de peso	Efeitos adversos específicos	Letalidade em superdosagem
Agomelatina		+	,						Baixa
Amineptina		+		‡	+	+	+	Risco de abuso (efeito anfetamina-símile)	Baixa
Amitriptilina	‡		ŧ		+	‡	‡	Alterações no ECGº, pode reduzir o limiar convulsivo	Alta
Bupropiona	+	+		+					Baixa
Citalopram		‡		‡	‡				Baixa
Clomipramina	‡	+	+	+	‡	‡	‡	Alterações no ECG°, pode reduzir o limiar convulsivo	Moderada
Desipramina	+	100		‡	+	+	+	Alterações no ECGº, pode reduzir o limiar convulsivo	Alta
Desvenlafaxina		‡	,	‡	‡			Hipertensão arterial	Baixa
Duloxetina		‡		‡	+				Baixa
Escitalopram		‡		‡	‡				Baixa
Fluoxetina	1000	‡	2	+	‡			Inibição do CYP2D6	Baixa
Huvoxamina	+	‡	1	+	+			Inibição dos CYPs 1A2 e 2C194	Baixa
Imipramina	‡		+	‡	+	‡	‡	Alterações no ECG°, pode reduzir o limiar convulsivo	Alta
Maprotilina	‡		‡		+	‡	‡	Risco de crise convulsiva	Alts
Mianserina	+		‡			+	+	Discrasia sanguínea (raro)	Baixa
Milnaciprano	•	‡		‡	‡				Baixa
Mirtazapina	1		‡		,	+	‡		Baixa
Moclobemida	+	+		+					Baixa
Nortriptilina	+		+	+	+	+	+		Alta
Paroxetina	+	‡		‡	‡		+	Inibição da CYP 2D6°	Baixa
Reboxetina		+		‡	+	‡			Baixa
Sertralina		‡	,	‡	‡	,			Baixa
Tianeptina	+	+		+				Alterações no ECGº, pode reduzir o limiar convulsivo	Baixa
Transloipromina		+		‡	+	‡	,	Crise hipertensiva", risco de síndrome serotoninérgicar	Alta
Trazodona		+	‡	,	‡	+	+	Priapismo (raro)	Baixa
Maniatarina					- TANK			The contract of the latest and the l	

Fonte: adaptada de Bauer et al, 2013.
Intensidade do evento adverso: +++ (forte), ++ (fraco), - (muito fraco/ausente).
*Resumo aproximado dos eventos adversos de antidepresssivos disponíveis no Brasil, não se baseia na comparação direta entre eles. Agomelatina ainda não foi comercializada.
*Sintomas comumente causados por bloqueio de receptor muscarfinico, incluindo boca seca, sudorese, turvamento visual, obstipação e retenção uninária.
*Atraso na condução cardiaca.
*Estão listados apenas os efeitos inibitórios sobre as enzimas CYPASO hepáticas clinicamente relevantes.
*Risco aumentado com alimentos ricos em tiramina e drogas simpatomiméticas.
*Em combinação com drogas serotominérgicas.

os ISRS (apesar da melhora prosseguir com taxas decrescentes por mais 6 semanas, pelo menos)³⁵. Deprimidos leves, idosos, pacientes debilitados e indivíduos com grande sensibilidade a efeitos colaterais requerem doses menores e ajustes mais lentos.

Via de regra, indivíduos com depressão desenvolvem tolerância à maioria dos eventos adversos nos primeiros dias (gastrintestinais) ou depois das primeiras 2 a 4 semanas (anticolinérgicos, sonolência, falta de apetite); redução de libido e ganho de peso podem se manter ao longo do tratamento, comprometendo a adesão.

A ECT está indicada no tratamento de todos os subtipos de DM e TB. Indicações específicas dos transtornos do humor compreendem: necessidade de resposta rápida; riscos de outros tratamentos maiores que os da ECT; história de resposta precária aos medicamentos ou boa resposta à ECT; preferência do paciente⁴. Outras indicações incluem resistência ao tratamento, debilidade física ou agitação psicomotora grave. A ECT deve ser administrada sob anestesia geral, conforme normas internacionais de eficácia e segurança, monitorada pelo psiquiatra. Geralmente, 6 a 12 aplicações são necessárias para se obter a remissão.

Transtorno bipolar

O TB é uma doença crônica cujo prognóstico se agrava com sucessivos episódios ao longo dos anos, trazendo prejuízos cognitivos a cada novo episódio, e pode adquirir curso maligno. Mesmo com medicamentos, o TB requer tratamento psiquiátrico especializado de ação aguda e preventiva, que atenda às necessidades psicossociais do paciente e minimize a falta de adesão. Tanto o paciente como a família ou o cuidador devem ser amparados e receber psicoeducação sobre o TB: o conhecimento acerca dos sintomas, suas consequências, riscos, terapêutica e necessidade de manter rotina e ciclo sono-vigília adequados é imprescindível para aumentar as chances de recuperação31. O tratamento de escolha do TB são os estabilizadores do humor (EH), substâncias que tratam e podem prevenir novos episódios, mas não agravam a sintomatologia maníaco-depressiva ao longo da vida. A maior parte do conhecimento terapêutico advém de estudos no TB tipo I, também aplicado ao TB tipo II, que poderia responder a doses menores de EH24,25. O principal EH é o lítio, mas alguns anticonvulsivantes (carbamazepina, divalproato e lamotrigina) e antipsicóticos atípicos^{26,37} foram aprovados no tratamento agudo e de manutenção do TB (Tabela 5). Seus principais efeitos colaterais estão descritos no Quadro 14. Casos de difícil controle também podem ser tratados com a ECT18,37.

Considerações finais

Os transtornos do humor compreendem os transtornos depressivos e bipolares, que acometem o organismo como um todo e se manifestam por sintomas psíquicos, físicos e alterações comportamentais. As depressões

trans	torno bipolaras	
	Medicamento	Dose inicial - faixa terapêutica (mg/dia)
Episódio maníaco		
	Litio	300-900; 900-1.800 (nível plasmático 0,5-1,5 mEq/L)
	Divalproato	250-750; 500-3.000 (nível plasmático 80-125 mcg/mL) maior eficácia acima de 94 mcg/mL; Allen et al., 2006)
	Olanzapina	10-15; 10-30
	Risperidona	3; 2-8
	Quetiapina	100; 300-800
	Ziprazidona	80; 120-200
	Aripiprazol	30; 15-30
	Paliperidona	3; 3-12
	Asenapina	5; 10-20
	Carbamazepina	200-600; 200-1.600 (nível plasmático 4-12 mcg/mL)
	Haloperidol	5; 5-15
	Combinação de l ou lítio + divalpro	ítio/divalproato + antipsicótico pato
Episódio depressivo		
	Lítio	300-900; 900-1.800 (nivel plasmático 0,5-1,5 mEq/L)
	Quetiapina	100; 300-800
	Lamotrigina	25; 50-200
		ftio/divalproato/olanzapina/ S ou bupropiona
Manutenção/ profilaxia		
	Lítio	300-900; 900-1800 (nível plasmático 0,5-1,5 mEq/L)
	Lamotrigina	25; 50-200 (obs.: 1) prevenção de episódios depressivos
	Divalproato	250-750; 500-3.000 (nível plasmático 80-125 mcg/mL)
	Olanzapina	10-15; 10-30
	Aripiprazol	30; 15-30
	Carbamazepina	200-600; 200-1.600 (nivel plasmático 4-12 mcg/mL)
	Risperidona injet	ável de longa ação
	Paliperidona	3; 3-12
	######################################	ltio/divalproato + antipsicótico oato/carbamazepina/lamotrigina

constituem a segunda maior causa de incapacitação por doenças mundialmente e são graves problemas de saúde pública, em razão da elevada prevalência, morbidade, mor-

Medicação	Efeitos colaterais
Lítio	SNC: tremor, ataxia, déficits cognitivos (todos em intoxicação) Gl: dispepsia, aumento de peso, diarreia (intoxicação) Dermatológicos: acne, queda de cabelo, rash cutâneo Renal: diabetes insipidus, insuficiência renal aguda (intoxicação) Cardíacos: alterações de onda T, bloqueio sinoatrial (intoxicação) Hematológicos: leucocitose Endócrinos: hipotireoidismo
Valproato e seus derivados	SNC: sedação, tremor, ataxia Gl: dispepsia, aumento de peso, elevação de transaminases, insuficiência hepática e pancreatite agudas (raros) Dermatológicos: queda de cabelo e rash cutâneos graves Hematológicos: trombocitopenia, agranulocitose (raro)
Carbamazepina e Oxcarbazepina	SNC: sedação, tontura, ataxia e diplopia Gl: dispepsia, elevação de transaminases Dermatológicos: rash cutâneo grave Renal: hiponatremia, síndrome de secreção inapropriada de ADH Cardíacos: miocardite eosinofílica (raro) Hematológicos: trombocitopenia, anemia aplástica Endócrinos: hipotireoidismo (raro)
Lamotrigina	SNC: cefaleia, sonolência e tontura Gl: náuseas e vômitos Dermatológicos: rash cutâneo, podendo ser grave Cardíacos: taquicardia (raro)

talidade e do ônus psicológico, social e econômico que acarretam, agravados pela idade de início no adulto jovem. Sua identificação e o diagnóstico precoce pelo clínico não psiquiatra permitem uma intervenção terapêutica inicial. As formas clínicas da DM são de importância clínica e terapêutica. Ela tende a ser recorrente em 50% dos casos e acomete crianças, adultos e idosos. O potencial tratável da depressão é alto e hoje há várias estratégias de tratamento que incluem mais de trinta medicamentos antidepressivos, a eletroconvulsoterapia, psicoterapias, entre outros, permitindo a adequação do tratamento às características clínicas do paciente e da depressão.

Dentre todos os transtornos psiquiátricos, o transtorno bipolar talvez constitua a doença mais próxima do modelo médico tradicional. Possui caráter familial e é recorrente por natureza: suas formas clínicas incluem a clássica maníaco-depressiva (tipo I), o tipo II e o espectro bipolar. As alterações comportamentais podem levar o paciente a comportamentos de risco e ao risco de suicídio (da mesma forma como ocorre nas depressões). O tratamento contempla a melhora do humor na fase aguda e a prevenção de recorrências, extremamente importante pelo caráter recorrente e crônico da doença. O arsenal terapêutico prioriza a estabilização do humor e compreende os sais de lítio, alguns anticonvulsivantes e os antipsicóticos de nova geração. Aspectos psicológicos e sociais relacionados com o transtorno bipolar e com as depressões devem ser abordados por psicoterapias, psicoeducação, orientação familiar, terapia ocupacional e outros recursos de saúde mental. A psicoeducação visa o aprendizado e a capacitação do paciente, sua família e cuidadores, a fim de identificar sintomas precoces de recaída ou recorrência, mudar o estilo de vida e facilitar o equilíbrio biopsicossocial, e fomentar a adesão ao tratamento.

Apesar do interesse crescente nesses quadros psiquiátricos e do investimento na pesquisa em diagnóstico, fisiopatologia, epidemiologia e tratamento, os transtornos do humor, e particularmente os transtornos do espectro bipolar, continuam sendo pouco ou tardiamente diagnosticados e inadequadamente tratados.

Referências bibliográficas

- Allen MH, Hirschfeld RM, Wozniak PJ, Baker JD, Bowden CL. Linear relationship of valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania. Am J Psychiatry. 2006;163(2):272-5.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5.ed. American Psychiatric Association; 2013.
- Angst J, Cui L, Swendsen J, Rothen S, Cravchik A, Kessler RC. Major depressive disorder with subthreshold bipolarity in the National Comorbidity Survey Replication. Am J Psychiatry. 2010;167(10):1194-201.
- Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ; World Federation of Societies of Biological Psychiatry; Task Force on Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. World J Biol Psychiatry. 2013;14(5):334-85.
- Baek JH, Eisner LR, Nierenberg AA. Epidemiology and course of unipolar mania: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions (NESARC). Depress Anxiety. 2014;31(9):746-55.
- Beesdo K, Höfler M, Leibenluft E, Lieb R, Bauer M, Pfennig A. Mood episodes and mood disorders: patterns of incidence and conversion in the first three decades of life. Bipolar Disord. 2009;11(6):637-49.
- 7. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. N Engl J Med. 2008;358(1):55-68.
- Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G. Crossnational epidemiology of DSM-IV major depressive episode. BMC Med. 2011;9:90.
- Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. Lancet. 2013;381(9878):1654-62.
- Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJ. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. PLoS Med. 2013;10(11):e1001547.
- 11. Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression. Neuron. 2014; 81(3):484-503.
- Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. Oxford: University Press; 2007.
- Holma KM, Haukka J, Suominen K, Valtonen HM, Mantere O, Melartin TK. Differences in incidence of suicide attempts between bipolar I and II disorders and major depressive disorder. Bipolar Disord. 2014;16(6):652-61.
- Institute for Health Metrics Evaluation. The global burden of disease. Seattle: IHME, 2013.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Corvell W, Endicott J, Maser J. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. Arch Gen Psychiatry. 2003;60(3):261-9.
- Kessler RC, Birnbaum HG, Shahly V, Bromet E, Hwang I, McLaughlin KA. Age differences in the prevalence and co-morbidity of DSM-IV major depressive episodes: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. Depress Anxiety. 2010;27(4):351-64.
- Macedo-Soares MB, Moreno RA, Rigonatti SP, Lafer B. Efficacy of electroconvulsive therapy in treatment-resistant bipolar disorder; a case series. J ECT. 2005;21(1):31-4.
- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. Arch Gen Psychiatry. 2007;64(5):543-52.
- Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the World Mental Health Survey Initiative. Arch Gen Psychiatry. 2011;68(3):241-51.
- Moreno DH, Andrade LH. Latent class analysis of manic and depressive symptoms in a population-based sample in São Paulo, Brazil. J Affect Disord. 2010;123(1-3):208-15.

- Moreno DH, Andrade LH. The lifetime prevalence, health services utilization and risk of suicide in bipolar spectrum subjects, including subthreshold categories in the São Paulo ECA study. J Affect Disord. 2005;87:231-41.
- Moreno DH, Bio DS, Petresco S, Petresco D, Gutt EK, Soeiro-de-Souza MG, et al. Burden of maternal bipolar disorder on at-risk offspring: a controlled study on family planning and maternal care. J Affect Disord. 2012;143(1-3):172-8.
- Moreno DH, Moreno RA. Estados mistos e quadros de ciclagem rápida no transtorno bipolar. Rev Psiquiatr Clin. 2005;32(supl 1):56-62.
- Moreno RA, Moreno DH, Ratzke R. Diagnóstico, tratamento e prevenção da mania e da hipomania no transtorno bipolar. Rev Psiquiatr Clin. 2005;32(supl 1):39-48.
- Moreno RA, Moreno DH, Soares MBM, Ratzke R. Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. Rev Bras Psiquitr. 2004;26(supl III):37-43.
- Nordentoft M, Mortensen PB, Pedersen CB. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. Arch Gen Psychiatry. 2011;68(10):1058-64.
- Organização Mundial da Saúde. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10. 10.ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.
- Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. Am J Psychiatry. 2013;170(11):1249-62.
- Penninx BW, Milaneschi Y, Lamers F, Vogelzangs N. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. BMC Med. 2013;11:129.
- Roso MC, Moreno RA, Costa EM. Psycho-educational intervention in mood disorders: an experience of Affective Disorders Study Group. Rev Bras Psiquiatr. 2005;27(2):165.
- Schaffer A, Isometsä E, Tondo L, Moreno DH, Turecki G Reis C, et al.; International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide. Meta-analyses and me-

- ta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. Bipolar Disorders. 2015;17(1):1-16.
- Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, Altshuler LL, Blumberg HP, Chang KD. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. Bipolar Disord. 2012;14(4):313-25.
- Swann AC, Lafer B, Perugi G, Frye MA, Bauer M, Bahk WM. Bipolar mixed states: an International Society for Bipolar Disorders task force report of symptom structure, course of illness, and diagnosis. Am J Psychiatry. 2013;170(1):31-42.
- Swann AC, Steinberg JL, Lijffijt M, Moeller GF. Continuum of depressive and manic mixed states in patients with bipolar disorder: quantitative measurement and clinical features. World Psychiatry. 2009;8(3):166-72.
- Taylor MJ, Freemantle N, Geddes JR, Bhagwagar Z. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. Arch Gen Psychiatry. 2006;63(11):1217-23.
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. Bipolar Disord. 2013;15(1):1-44.
- Zanetti MV, Loch A, Machado-Vieira R. Translating biomarkers and bio-molecular treatments into clinical practice: assessment of hypothesis driven clinical trial data. In: Yildiz A, Nemeroff, Ruiz P (eds.). Bipolar disorder: Millennium Update. New York: Oxford University Press; 2014.
- Zimmermann P, Brückl T, Nocon A, Pfister H, Lieb R, Wittchen HU. Heterogeneity of DSM-IV major depressive disorder as a consequence of subthreshold bipolarity. Arch Gen Psychiatry. 2009;66(12):1341-52.

Carmita Helena Najjar Abdo João Afif Abdo

SUMÁRIO

Introdução, 703

Classificação dos transtornos da sexualidade, 704

Homossexualidade, 706

Epidemiologia, 707

Disfunções sexuais, 707

Transtornos da preferência sexual (transtornos parafílicos), 707

Transtornos da identidade sexual (disforia de gênero), 709

Apresentação dos transtornos da sexualidade na clínica médica, 709

Etiologia, 709

Disfunções sexuais, 709

Transtornos da preferência sexual (transtornos parafilicos), 710

Transtornos da identidade sexual (disforia de gênero), 712

Fisiologia e fisiopatologia das disfunções sexuais, 712

Mecanismos neurológicos, 712

Mecanismos neuroendócrinos, 713

Fisiologia da ereção, 713

Aspectos fisiopatológicos do desejo, da excitação e do orgasmo

femininos, 714

Alterações sexuais devidas ao envelhecimento feminino e

masculino, 714

Aspectos clínicos e diagnósticos, 715

Tratamento e prognóstico, 715

Disfunções sexuais, 715

Transtornos da preferência sexual (transtornos parafílicos), 721

Transtornos da identidade sexual (disforia de gênero), 722

Prevenção, 722

Disfunções sexuais, 722

Transtornos da preferência sexual (transtornos parafílicos), 723

Transtornos da identidade sexual (disforia de gênero), 723

Estudos realizados no Brasil, 723

Considerações finais, 723

Referências bibliográficas, 724

Introdução

A sexualidade humana se desenvolve e é exercida no campo do desejo, da fantasia, da ficção e do mito, sendo indissociável da estrutura mental do indivíduo¹.

Não por acaso, Freud e seus seguidores insistiram em exaustivas e sistemáticas investigações, de modo a demonstrar a estreita associação entre psiquismo e sexualidade, resultando dessa associação uma estrutura biunívoca que organiza e sustenta a identidade da pessoa².

Quando, no final do século XIX, pela primeira vez, a ideia de que crianças pequenas possuíam vida sexual começou a ser argumentada por Freud³, a comunidade científica da época repudiou tal argumentação e muito tempo foi necessário para que esse conceito provocasse menos constrangimento entre os estudiosos e a comunidade.

O estudo epidemiológico do comportamento sexual humano teve início em meados do século XX, com as pesquisas de um grupo americano liderado por Kinsey. Conduzidas por meio de entrevistas detalhadas, com amostras representativas da população masculina e feminina, tais pesquisas deram origem a compêndios a respeito do comportamento sexual^{4,5}.

Na década de 1960, o casal de terapeutas sexuais Masters e Johnson formulou um modelo para a compreensão da resposta sexual. Tratava-se de um ciclo linear de quatro fases sequenciais, a saber: excitação, platô, orgasmo e resolução.

As características e a duração das fases foram assim definidas:

- 1º fase excitação: etapa da estimulação psicológica e/ou fisiológica para o ato sexual, com duração de minutos a horas.
- 2ª fase platô: período de excitação contínua, que se prolonga por 30 segundos a vários minutos.
- 3ª fase orgasmo: descarga de intenso prazer, com duração de 3 a 15 segundos.
- 4ª fase resolução: estado subjetivo de bem-estar que se segue ao orgasmo e que se prolonga por minutos a horas, caracterizado, especialmente nos homens, por um período refratário, ou seja, período em que o organismo exige repouso, não aceitando mais estimulação sexual.

Esse modelo foi modificado por Kaplan⁷, em 1974. A autora ressaltou a importância do desejo como "gatilho" para o desenvolvimento do ciclo de resposta sexual. Passou, então, a ser estudado como um ciclo de quatro fases, também linear e sequencial, mas desencadeado pelo desejo (caracterizado por fantasias e vontade de ter atividade sexual) e seguido de excitação (identificada pelo pra-

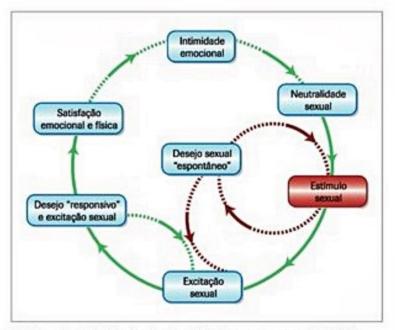
zer e pelas respectivas mudanças fisiológicas), orgasmo e resolução. Portanto, a fase de platô foi renomeada fase de excitação, enquanto a antiga fase de excitação recebeu o nome de fase de desejo ou apetitiva.

Considerado comum ao gênero masculino e feminino, esse ciclo de resposta sexual modificado (Figura 1) inspirou classificações diagnósticas até o ano 2000, como a quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV-TR) da Associação Psiquiátrica Americana⁸.

Um novo modelo de ciclo de resposta sexual feminino foi desenvolvido no início da década passada9,10, postulando que a necessidade de intimidade, em vez do impulso biológico, desencadeia a resposta sexual em muitas mulheres. Em contraste com o modelo linear modificado, a motivação para a atividade sexual feminina foi considerada dependente de uma variedade de aspectos, inclusive desejo sexual "espontâneo". As mulheres iniciariam a experiência sexual em estado de neutralidade, isto é, sem motivação suficiente. Em condições favoráveis, buscariam estímulos sexuais (por meio de diálogo, música, estimulação física direta e erotismo visual), o que desencadearia a excitação e propiciaria a receptividade ao contato, com responsividade para a sequência do ato. Assim, uma vez iniciada a atividade sexual, por estímulo externo, a consequente excitação também pode gerar desejo. Esse desejo sexual "responsivo" pode aumentar os níveis de excitação. Essa via deve, portanto, ser descrita como circular, em que o desejo e a excitação estariam inter-relacionados, podendo um estimular e fortalecer o outro e vice-versa (Figura 2). Recompensas positivas (como proximidade emocional, comprometimento aumentado e vinculação), decorrentes de atividades sexuais prévias, podem fornecer motivação para atos sexuais futuros. Esse modelo também prevê: (1) que as fases da resposta sexual possam se sobrepor (desejo e excitação podem ocorrer juntos em vez de um preceder o outro, por exemplo); (2) uma via circular (em que a evolução influencia a motivação sexual); (3) uma via linear (em que as atividades sexuais são iniciadas pelo desejo inato ou "espontâneo")10-12.



Figura 1. Modelo linear modificado do ciclo de resposta sexual.
Adaptada de Kaplan H, 1974.



■ Figura 2. Modelo circular do ciclo de resposta sexual feminino. Adaptada de Basson R. 2001*.

Essa nova proposta para o ciclo de resposta sexual da mulher influenciou a recente classificação diagnóstica das disfunções sexuais femininas na quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5)¹³. Muitos dos casos que vinham sendo considerados como falta de desejo podem ser passíveis de reconsideração, por constituírem uma variedade especificamente feminina de resposta sexual.

Classificação dos transtornos da sexualidade

Anteriormente a Kinsey^{4,5}, a atividade sexual "normal" era a conduta heterossexual, com excitação exclusiva dos órgãos sexuais primários (genitais). Entretanto, os estudos populacionais desse pesquisador trouxeram à tona que as mais diferentes práticas faziam parte dos relacionamentos sexuais dos americanos, envolvendo amplamente os corpos de ambos os parceiros e se concentrando nos genitais, no momento da finalização do ato.

Com o conhecimento dessa multiplicidade de manifestações sexuais e com a sistematização do ciclo de resposta sexual, alguns critérios foram estabelecidos, de modo a determinar o que seria ou não patológico, dando origem às primeiras classificações dos transtornos da sexualidade.

A Associação Psiquiátrica Americana, por exemplo, publicava, em 1987, o terceiro Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, revisado, o DSM-III-R¹⁴, elencando as disfunções sexuais, de acordo com "bloqueios", às respectivas fases do ciclo linear de resposta sexual⁷.

A nona edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-9) da Organização Mundial de Saúde¹⁵ apresentava os "Desvios e Transtornos Sexuais", no capítulo "Doenças Mentais", da seção "Desordens de Personalidades e Outras Não Psicóticas" (300 a 316), numerados como se segue:

302. Desvios e transtornos sexuais

302.0 - Homossexualismo

302.1 - Bestialidade

302.2 - Pedofilia

302.3 - Travestismo

302.4 - Exibicionismo

302.5 - Transexualismo

302.6 - Transtorno da identidade psicossexual

302.7 – Frigidez e impotência

302.8 – Outros: Fetichismo

Masoquismo Sadismo

302.9 - Não especificados

Em meados da década de 1970, a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) dos transtornos da sexualidade enfatizava, portanto, as parafilias (bestialidade, pedofilia, exibicionismo), dando pouco destaque às disfunções sexuais, representadas apenas por um único item (302.7). "Desvio" era definido como uma atividade sexual dirigida primariamente a pessoas do mesmo sexo ou que ocorresse por meio de atos sexuais não associados normalmente ao intercurso ou com intercurso sob circunstâncias consideradas anormais¹⁵.

Ao longo das últimas quatro décadas, essas classificações foram revisadas e republicadas, tendo mais de 20 anos a publicação da 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) pela OMS¹⁶.

Atualmente, os transtornos da sexualidade constam na CID-10 nos capítulos "Síndromes Comportamentais Associadas a Perturbações Fisiológicas e Fatores Físicos" (F50-F59) e "Transtornos de Personalidade e de Comportamento em Adultos" (F60-F69)¹⁶, sendo assim numerados:

F52. Disfunção sexual não causada por transtorno ou doença orgânica

F52.0 – Ausência ou perda do desejo sexual Frigidez

Transtorno hipoativo de desejo sexual

F52.1 – Aversão sexual e ausência de prazer sexual Anedonia (sexual)

F52.2 – Falha de resposta genital (disfunção de ereção, no homem; dificuldade de excitação sexual, na mulher)

F52.3 – Disfunção orgásmica Anorgasmia psicogênica Inibição do orgasmo (na mulher, no homem)

F52.4 - Ejaculação precoce

F52.5 – Vaginismo não orgânico Vaginismo psicogênico

F52.6 – Dispareunia não orgânica Dispareunia psicogênica

F52.7 – Apetite sexual excessivo Ninfomania Satiríase

F52.8 – Outras disfunções sexuais não devidas a transtorno ou à doença orgânica

Dismenorreia psicogênica

F52.9 – Disfunção sexual não devida a transtorno ou à doença orgânica, não especificada

F64. Transtornos da identidade sexual

F64.0 - Transexualismo

F64.1 – Travestismo bivalente

Transtorno da identidade sexual no adulto
ou no adolescente, tipo não transexual

F64.2 - Transtorno da identidade sexual na infância

F64.8 - Outros transtornos da identidade sexual

F64.9 – Transtorno não especificado da identidade sexual

Transtorno do papel sexual SOE

F65. Transtornos da preferência sexual

F65.0 - Fetichismo

F65.1 – Travestismo fetichista Fetichismo com travestismo

F65.2 - Exibicionismo

F65.3 - Voyeurismo

F65.4 - Pedofilia

F65.5 – Sadomasoquismo Masoquismo Sadismo

F65.6 – Transtornos múltiplos da preferência sexual (fetichismo, travestismo e sadomasoquismo)

F65.8 - Outros transtornos da preferência sexual

F65.9 – Transtorno da preferência sexual, não especificado

Desvio sexual SOE

F66. Transtornos psicológicos e comportamentais associados ao desenvolvimento sexual e à sua orientação

Nota: a orientação sexual por si só não deve ser considerada transtorno.

F66.0 - Transtorno da maturação sexual

F66.1 – Orientação sexual egodistônica

F66.2 – Transtorno do relacionamento sexual

F66.8 – Outros transtornos do desenvolvimento psicossexual

F66.9 – Transtorno do desenvolvimento sexual, não especificado

Detalhando os transtornos do desenvolvimento sexual e de sua orientação (F66), há¹⁶:

- Transtorno da maturação sexual: representado pela incerteza quanto à identidade ou à orientação sexual, o que resulta em ansiedade e depressão. Ocorre em adolescentes que não têm certeza de sua orientação (homossexual, heterossexual ou bissexual) ou em adultos que, após um período de orientação sexual aparentemente definida (em geral associada a uma relação estável), descobrem que sua orientação sexual está se modificando.
- Orientação sexual egodistônica: neste caso, há dúvida quanto à identidade ou à preferência sexual, mas o indivíduo, devido a conflitos psicológicos ou de comportamento, associados à identidade ou à preferência, procura tratamento.
- Transtorno do relacionamento sexual: quando a identidade ou a orientação sexual (hetero, homo ou bissexual) dificulta o estabelecimento e a manutenção de uma parceria sexual.

Com base na classificação da CID-10, os transtornos sexuais podem, portanto, ser agrupados em quatro grandes categorias:

- Transtornos do desempenho da função sexual (disfunções sexuais).
- Transtornos de relação com o objeto ou a finalidade sexual (transtornos da preferência sexual).
- Transtornos da identidade sexual ou transtornos de gênero.
- Transtornos do desenvolvimento sexual e de sua orientação.

Atualmente, a CID-10 está sob ampla revisão, sendo esperada para 2018 a publicação da CID-11, com alterações significativas na classificação dos transtornos da sexualidade. Entre as recomendações já apresentadas pelo comitê revisor da CID-11 estão a eliminação da classificação F66 e a despatologização da orientação sexual.

O DSM-5, publicado em 2013, trouxe relevantes mudanças na classificação e nos critérios diagnósticos dos transtornos sexuais, os quais ficaram divididos em três capítulos: Disfunções Sexuais, Transtornos Parafílicos e Disforia de Gênero¹³.

O capítulo Disfunções Sexuais inclui:

302.74 Ejaculação retardada

302.72 Transtorno erétil

302.73 Transtorno do orgasmo feminino

302.72 Transtorno do interesse/excitação sexual feminino

302.76 Transtorno de dor genitopélvica/penetração

302.71 Transtorno do desejo sexual masculino hipoativo

302.75 Ejaculação prematura (precoce)

Disfunção sexual induzida por substância/medicamento

302.79 Outra disfunção sexual especificada

302.70 Disfunção sexual não especificada

Nesta nova classificação, as disfunções sexuais são distinguidas de acordo com o gênero. Além disso, as dificuldades de desejo e excitação da mulher, que eram categorias independentes no DSM-IV-TR, passaram a constituir uma única disfunção (do interesse/excitação sexual feminino), o mesmo ocorrendo com vaginismo e dispareunia, unificados como transtorno de dor genitopélvica/ penetração.

A distinção entre interesse sexual atípico patológico e não patológico caracteriza o DSM-5, de modo que comportamentos parafílicos consensuais entre adultos (sadomasoquismo, p. ex.), por si só, não configuram transtorno mental ou sexual. Nesse sentido, não necessariamente justificam ou requerem intervenção clínica. Entretanto, quando por mais de seis meses o interesse parafílico causar sofrimento/prejuízo ao indivíduo e a satisfação sexual resultar em danos pessoais/risco de dano a terceiros e/ou ao ter/executar o interesse parafílico o indivíduo o fizer sem o consentimento da outra pessoa, faz-se o diagnóstico de transtorno parafílico¹³.

Os transtornos parafílicos incluem os relacionados a seguir, desde que haja sofrimento e dano ou risco de dano pessoal ou a outros e/ou o ato parafílico não for consensual. Nesse sentido, são sempre transtornos parafílicos, pelo DSM-5: a pedofilia, o voyeurismo, o frotteurismo, o exibicionismo e o sadismo sexual. Os demais, se não houver sofrimento e/ou forem consensuais, são parafilias, que não exigem tratamento¹³.

302.82 Transtorno voyeurista

302.4 Transtorno exibicionista

302.89 Transtorno frotteurista

302.83 Transtorno do masoquismo sexual

302.84 Transtorno do sadismo sexual

302.2 Transtorno pedofilico

302.81 Transtorno fetichista

302.3 Transtorno transvéstico

302.89 Outro transtorno parafilico especificado

302.9 Transtorno parafílico não especificado

No DSM-5, disforia de gênero é a nova nomenclatura dos transtornos da identidade de gênero, denominação que constava no DSM-IV-TR.

A disforia de gênero é definida como sofrimento que pode acompanhar a incongruência entre a experiência ou a expressão de gênero do indivíduo e o gênero a ele atribuído ao seu nascimento. Portanto, o problema clínico é a disforia, e não a identidade de gênero, por si só¹³.

Esse capítulo contém as seguintes categorias diagnósticas¹³:

302.6 Disforia de gênero em crianças.

302.85 Disforia de gênero em adolescentes e adultos.

302.6 Outra disforia de gênero especificada.

302.6 Disforia de gênero não especificada.

Homossexualidade

A homossexualidade existe desde a origem da humanidade, embora em nenhuma época, sociedade ou cultura tenha sido a prática sexual predominante¹⁷.

Define-se como atração sexual, exclusiva ou preferencial, por pessoa(s) do mesmo gênero. Não há desejo de mudar de sexo nem falta de aceitação do sexo biológico¹⁶.

A homossexualidade deixou de constar das classificações dos transtornos da sexualidade, tendência que se iniciou nos Estados Unidos¹⁴ e influenciou a OMS¹⁶. Atualmente, apenas a homossexualidade que produz sofrimento pessoal e desajuste relacional (denominada egodistônica) é passível de acompanhamento, no sentido de adaptar o indivíduo à própria condição e lhe dar suporte para enfrentar os próprios conflitos referentes à sua preferência sexual. Não se trata, portanto, de ajustar essa preferência à da maioria dos indivíduos.

O "homossexualismo" era considerado, antes das revisões conceituais, um transtorno da preferência sexual, visto que esse tipo de "desvio" incluía atração por pessoa(s) do mesmo gênero, entre tantas outras preferências então consideradas anômalas¹⁵. O termo "homossexualismo" (ismo = doença) foi, portanto, substituído por homossexualidade, que identifica um tipo de orientação sexual, assim como a hetero e a bissexualidade.

Por influências de ordem biopsicossociais (genética, educação, influências hormonais, eventos vitais, p. ex.) ainda não dimensionadas de forma conclusiva, os indivíduos se orientam, no desenvolvimento sexual, no sentido de estabelecer vínculos com o gênero oposto ao seu (96,7% das mulheres e 92% dos homens brasileiros), de mesmo gênero (2,4% das mulheres e 6,1% dos homens brasileiros) ou de ambos os gêneros (0,9% das mulheres e 1,8% dos homens brasileiros)¹⁸.

A orientação sexual, seja hetero, homo ou bissexual, estará completamente definida apenas após a puberdade. Antes disso, a curiosidade com o próprio sexo e as práticas diversas fazem parte do desenvolvimento sexual e da busca pelo prazer ou pela descarga de tensão, não sendo determinantes da tendência ou do padrão a ser adotado na vida adulta¹⁷.

As homossexualidades masculina e a feminina (menos conhecida) apresentam padrões múltiplos de comportamento, resultando em diversas formas (ou grupos) características. Trejeitos não são particularidades de todo homossexual masculino, assim como não é regra que toda homossexual feminina tenha atitudes másculas. Esse papel de gênero obedece mais aos traços pessoais e do grupo com o qual o homossexual se identifica¹⁷. Preconceitos sociais, no entanto, conduziram a uma concepção estereotipada da homossexualidade.

Visto que não é uma psicopatologia, mas uma variação normal da orientação sexual, a homossexualidade não demanda tratamento, embora existam homossexuais que procurem atendimento médico, para se reassegurarem ou, por pressão familiar, social e religiosa, para alterar a orientação sexual.

Na CID-10, a homossexualidade está dividida em egossintônica, na qual os indivíduos estão conformes com a orientação sexual, e em egodistônica, quando não há conformidade com a orientação sexual. O comitê revisor da CID-11 já propôs a exclusão de tal divisão, por entender que ela sugere doença nos egodistônicos. De acordo com a classificação vigente, homossexuais egodistônicos são passíveis de psicoterapia acompanhada ou não de medicação (ansiolítica e/ou antidepressiva, conforme o caso). Essa terapêutica visa a ajustar o homossexual à própria orientação.

O homossexual que ainda não está consciente de sua orientação sexual pode procurar o médico com queixa de disfunção erétil (DE), ejaculação precoce (EP), falta de libido ou ausência de orgasmo, em decorrência das tentativas de relacionamento heterossexual. Cabe ao profissional avaliar e encaminhar esses casos de forma adequada, evitando procedimentos desnecessários, inócuos e/ou até iatrogênicos¹⁷.

Além dos homossexuais exclusivos, há aqueles que têm atividades homo e heterossexuais, de modo simultâneo, em diferentes frequências, denominados bissexuais, a respeito dos quais ainda há poucos estudos sistematizados.

Epidemiologia

Disfunções sexuais

Estudos epidemiológicos sugerem alta prevalência de disfunções sexuais em diferentes faixas etárias 18-23.

De acordo com amplo estudo populacional realizado em 29 países¹⁹, o desejo sexual hipoativo (falta de interesse sexual) e a dificuldade para atingir o orgasmo são as queixas femininas mais frequentes. Entre os homens, a DE e a EP são as mais comuns, atingindo boa parcela dessa população^{18,20-23}.

No Brasil, o Estudo da Vida Sexual do Brasileiro (EVSB) revelou prevalência de EP e DE em, respectivamente, 25,8 e 45,1% dos homens (1,7% para DE completa; 12,2% para DE moderada; 31,2% para DE mínima). Nas mulheres, a dificuldade de excitação atinge a média de 26,6%; a anorgasmia, 26,2%; a dispareunia, 17,8% e a falta de desejo, 9,8%18.

Uma disfunção sexual pode ser concomitante ou desencadear outra. Por exemplo: embora muitos ejaculadores precoces ao longo da vida não apresentem DE concomitante²⁴, a EP coexiste em cerca de um terço dos homens com dificuldade de ereção²⁵. Entre as mulheres, o EVSB encontrou que aquelas com dificuldade para o orgasmo (26,2%) também referiam inibição do desejo (17,1%) e dificuldade de excitação (45,8%)¹⁸.

Enquanto a prevalência de DE tende a aumentar com a idade, em especial após os 40 anos, a EP se mantém em torno dos 30% para qualquer faixa etária e em diferentes culturas^{19,21}, incluindo o Brasil¹⁸ (Figura 3).

A DE acomete 52% dos homens americanos com mais de 40 anos²², o que se explica pelos fatores de risco associados a maus hábitos de vida (particularmente sedentarismo, obesidade, estresse, tabagismo, alcoolismo e uso de drogas) e doenças como diabete, hipertensão, dislipidemias, depressão, cardiovasculopatias, doenças da próstata, entre outras^{22,23,26}. A Tabela 1, com resultados do EVSB²³, ilustra essa assertiva.

As dificuldades sexuais femininas também estão relacionadas à idade. Desse modo, por exemplo, o desejo por sexo tende a diminuir, sobretudo com a chegada do climatério e da menopausa, enquanto a capacidade para o orgasmo, em geral, melhora com os anos de experiência sexual.

Transtornos da preferência sexual (transtornos parafílicos)

É difícil conhecer a prevalência de comportamentos sexuais atípicos (parafilicos) e de transtornos parafilicos na população geral. Segundo o DSM-5, a prevalência do transtorno pedofílico é de 3 a 5% da população masculina, sendo reconhecidamente bem menor em mulheres. Amostras não clínicas e estudos populacionais sugerem que atos sexuais exibicionistas são praticados por 2 a 4% dos homens, enquanto voyeurismo, por 12% dos homens e 4% das mulheres. Práticas sexuais masoquistas, no pe-

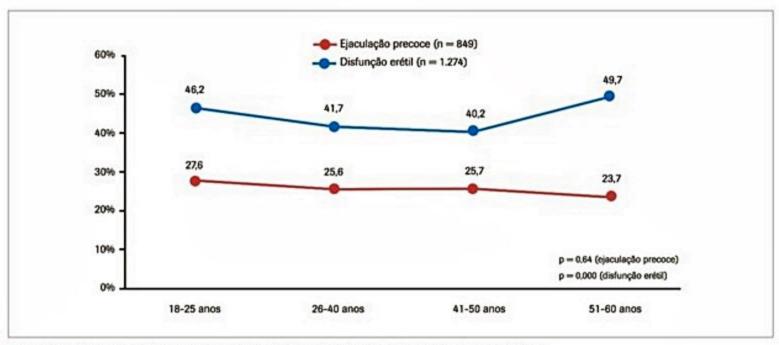


Figura 3. Prevalência de ejaculação precoce e disfunção erétil, segundo a faixa etária, no Brasil18.

Variáveis	DE n (%)	Odds ratio (IC)	Variáveis	DE n (%)	Odds ratio (IC)
Faixas etárias (anos)		Hiperplasia de p	róstata	
18-39	740/1.687 (43,9)	1 (referência)	Não	986/2.187 (45,1)	
40-49	215/556 (38,7)	0,8 (0,7-1,0)*	Sim	44/66 (66,7)	2,4 (1,4-4,1)**
50-59	176/369 (47,7)	1,2 (0,9-1,5)	Hipertensão arteri	ial	
60-69	104/163 (63,8)	2,3 (1,6-3,1)***	Não	889/2.000 (44,5)	
≥ 70	39/57 (68,4)	2,8 (1,6-4,9)***	Sim	141/253 (55,7)	1,6 (1,2-2,0)**
Educação			Deficiência de h	ormônios sexuais	
Superior	615/1.586 (38,8)	1,0 (referência)	Não	1.005/2.213 (45,4)	
Média	516/996 (51,8)	1,7 (1,4-2,0)***	Sim	25/40 (62,5)	2,0 (1,0-3,8)*
Fundamental	152/268 (56,7)	2,1 (1,6-2,7)***	Doença cardiova	ascular	
Estado civil			Não	982/2.172 (45,2)	
Casado	675/1.518 (44,5)	1,0 (referência)	Sim	48/81 (59,3)	1,8 (1,1-2,8)*
Solteiro	476/1.056 (45,1)	1,0 (0,9-1,2)	Hipercolesterole	emia	
Divorciado	123/259 (47,5)	1,1 (0,9-1,5)	Não	913/2.017 (45,3)	
Viúvo	12/20 (60,0)	1,9 (0,8-4,6)	Sim	117/236 (49,6)	1,2 (0,9-1,6)
Cor			Diabete melito		
Branca	916/2.130 (43,0)	1,0 (referência)	Não	983/2.166 (45,4)	
Negra	104/187 (55,6)	1,7 (1,2-2,2)**	Sim	47/87 (54,0)	1,4 (0,9-2,2)
Mulata	202/416 (48,6)	1,2 (1,0-1,5)*	Depressão		
Amarela	40/65 (61,5)	2,1 (1,3-3,5)**	Não	948/2.102 (45,1)	
Outra	17/38 (44,7)	1,1 (0,6-2,0)	Sim	82/151 (54,3)	1,4 (1,0-2,0)*
Afiliação religiosa			Insônia		
Não	149/370 (40,3)		Não	897/1.990 (45,1)	
Sim	1.135/2.478 (45,8)	1,2 (1,0-1,6)*	Sim	215/428 (50,2)	1,2 (1,0-1,5)*

■ Tabela 1. Distribuição dos indivíduos de acordo com algum grau de disfunção erétil e características demográficas, hábitos de vida, doenças referidas e respectivas odds ratios (IC = 95%), Brasil, 2006²³ (continuação)

Variáveis	DE n (%)	Odds ratio (IC)	Variáveis	DE n (%)	Odds ratio (IC)
Situação emprega	tícia		Hipersonia		
Empregado	980/2.297 (42,7)	1,0 (referência)	Não	995/2.196 (45,3)	
Desempregado	151/286 (52,8)	1,5 (1,2-1,9)**	Sim	117/220 (53,2)	1,4 (1,0-1,8)*
Aposentado	119/192 (62,0)	2,2 (1,6-3,0)***			
Câncer de próstata			Uso excessivo d	le medicamentos	
Não	1.002/2.216 (45,2)		Não	1.079/2.362 (45,7)	
Sim	28/37 (75,7)	3,8 (1,8-8,0)**	Sim	31/52 (59,6)	1,7 (1,0-3,1)*

Dados obtidos do Estudo da Vida Sexual do Brasileiro (EVSB). Odds ratio de DE dos sujeitos de um grupo específico em relação a um grupo de referência.

Resultados da regressão logística univariada. As porcentagens foram derivadas dos homens que responderam a cada uma das categorias em relação ao número total de homens que responderam a todas as questões.

ríodo de 12 meses, são referidas por 2,2% dos homens e 1,3% das mulheres. Da população forense provêm dados sobre transtorno de sadismo sexual, que varia de 2 a 30%, dependendo dos critérios diagnósticos¹³.

A natureza repetitiva dos transtornos parafílicos promove alta frequência de vítimas, como na pedofilia, no exibicionismo, no voyeurismo, no frotteurismo e no sadismo sexual²⁷.

Os transtornos parafílicos são majoritariamente prevalentes em homens, embora mulheres também sejam acometidas. Costumam ter início na adolescência, sendo comuns duas ou mais parafilias concomitantes ou alternadas ao longo da vida do indivíduo^{13,28}.

Transtornos da identidade sexual (disforia de gênero)

A prevalência tem sido estimada a partir dos registros de procura por tratamento para redesignação sexual. O DSM-5 estima disforia de gênero entre 0,005 e 0,014% nos adultos nascidos masculinos e entre 0,002 e 0,003% nos adultos nascidos femininos. A proporção em crianças varia de 2:1 a 4,5:1 de nascidos meninos para meninas. Durante a adolescência, a proporção entre os sexos é equilibrada. Na vida adulta, a proporção entre os sexos é maior nos indivíduos de sexo masculino ao nascimento e varia de 1:1 a 6,1:1¹³.

Os índices de persistência da disforia de gênero desde a infância até a adolescência ou fase adulta são pouco conhecidos. O DSM-5 refere variação de 2,2 a 30% nos nascidos meninos para meninas e de 12 a 50% das nascidas meninas para meninos¹³. Isso significa que apenas uma parcela das crianças identificadas com disforia de gênero preencherão os critérios para tal diagnóstico quando se tornarem adultas. As demais se definirão como hetero, homo ou bissexuais.

Apresentação dos transtornos da sexualidade na clínica médica

Como se observa pelos dados de prevalência, pode-se concluir que os transtornos da sexualidade com os quais o médico generalista terá contato na clínica diária serão, em sua maioria, as disfunções sexuais, dada a prevalência muito superior à dos transtornos da preferência (transtornos parafilicos) e de identidade (disforia de gênero).

Os transtornos parafílicos se apresentam muito raramente nos consultórios, inclusive em clínicas psiquiátricas. A estigmatização e o receio das consequências (penalidades) afastam esses pacientes ou contribuem para que não se envolvam com o tratamento. No caso da disforia de gênero, os transexuais buscam diretamente os serviços especializados, ou seja, aqueles que se enquadram nos padrões exigidos pelo Conselho Federal de Medicina para o tratamento de "redesignação sexual" (mudança de sexo), e raramente se apresentam ao médico generalista.

Etiologia

Disfunções sexuais

As disfunções sexuais resultam de fatores orgânicos e/ou psiquiátricos e/ou emocionais e/ou relacionais, além de condições socioculturais e econômicas, que agem de forma isolada ou conjunta. Os principais fatores de risco para essas disfunções são apresentados a seguir.

Maus hábitos de vida

Sedentarismo, estresse, tabagismo, uso de drogas, consumo excessivo de bebidas alcoólicas e obesidade contribuem para as dificuldades sexuais, visto que comprometem a ereção e a lubrificação vaginal, por meio da disfunção endotelial progressiva, que pode acometer o sistema vascular do homem e da mulher.

IC: intervalo de confiança.

^{*}p \le 0.05; **p \le 0.01; ***p \le 0.001

Doenças físicas, psiquiátricas e efeitos adversos de medicamentos

Diabete melito, hipertensão, dislipidemias e doenças cardiovasculares são as principais enfermidades associadas às falhas da função sexual, em decorrência da lesão vascular, com comprometimento da ereção e da lubrificação. A síndrome metabólica tem efeito significativo na patogênese da disfunção sexual, especialmente no caso da DE em homens com mais de 50 anos. Esse impacto se deve sobretudo à disfunção endotelial (desencadeada pela síndrome metabólica), que resulta em comprometimento vascular²⁹.

Depressão e ansiedade também podem predispor às disfunções sexuais, respectivamente, por diminuição da libido e da autoestima e por comprometimento da capacidade de concentração e autocontrole³⁰.

Além disso, distúrbios hormonais podem interferir na função sexual, tais como deficiência de androgênios e estrogênios, hiper/hipotireoidismo e hiperprolactinemia, principalmente³¹.

Antidepressivos, estabilizantes do humor, anti-hipertensivos, anticancerígenos, diuréticos e antiarrítmicos são alguns dos medicamentos frequentemente associados ao prejuízo à função sexual^{30,32,33}.

O Quadro 1 apresenta os principais medicamentos e substâncias que afetam a função sexual de forma adversa. O Quadro 2 resume os efeitos de substâncias, doenças, hábitos, idade e drogas nas três primeiras fases da resposta sexual.

Condições socioeconômicas, normas culturais e conflitos relacionais

Mitos, tabus, preconceitos e expectativas errôneas a respeito da sexualidade são fatores prejudiciais ao desempenho sexual, independentemente do nível de instrução. Desemprego, dificuldades econômicas, experiências sexuais traumáticas e outras condições negativas também prejudicam a autoestima, a autoconfiança e, como consequência, a função sexual. Conflitos relacionais, desgaste do relacionamento, falta de atração pela parceria e ressentimentos, também.

Quando o acesso à saúde é difícil, compromete a manutenção/recuperação do desempenho sexual satisfatório.

Cansaço, violência física/sexual, distorções cognitivas, autocontrole excessivo e rigidez de costumes podem gerar "falhas" do desempenho, que, por repetição, conduzem aos transtornos da função sexual.

O processo se dá da seguinte forma: uma vez desencadeada a "falha" sexual, segue-se a ela a "ansiedade de desempenho", que se instala de forma gradativa: após "falhar", o indivíduo sente insegurança, o que pode, em uma próxima relação sexual, gerar a antecipação do fracasso. Essa, por sua vez, pode desencadear ou acirrar o desentendimento do casal, os sentimentos de culpa, mágoa e raiva ou o receio da intimidade. Essas situações se expressam como autoestima prejudicada e, com isso, a "falha" sexual se mantém.

Quadro 1. Medicamentos com possíveis efeitos adversos sobre a função sexual^{30,32,33}

Agentes quimioterapêuticos (5-fluorouracil, vimblastina, flutamida, tamoxifeno, acetato de ciproterona) e radioterapía

Alfabloqueadores (tansulosina)

Antiarrítmicos (digoxina)

Anticonvulsivantes (ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, gabapentina)

Antidepressivos atípicos (trazodona)

Antidepressivos inibidores da monoamino-oxidase (fenelzina, isocarboxazida, tranilcipromina)

Antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram)

Antidepressivos tricíclicos (clomipramina, amitriptilina, doxepina, imipramina, protriptilina)

Anti-hipertensivos (metildopa, reserpina, guanetidina, clonidina; atenolol, propranolol, labetalol)

Antilipidémicos (genfibrozila, clofibrato)

Antimicóticos (cetoconazol, fluconazol)

Antiparkinsonianos (levodopa)

Antipsicóticos (fenotiazina, clorpromazina, tioridazina, haloperidol, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina)

Benzodiazepínicos (clonazepam, diazepam, oxazepam, alprazolam)

Bloqueadores H2 (cimetidina, ranitidina)

Contraceptivos orais

Corticosteroides

Diuréticos (tiazida, clortalidona, acetazolamida, indapamida, espironolactona)

Estabilizadores de humor (Iltio)

Hormônios (agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), antiandrogênicos, esteroides anabólicos)

Inibidores da 5-alfa-redutase (finasterida, dutasterida)

Inibidores da bomba de prótons (omeprazol)

Opioides (metadona, buprenorfina)

Terapia antirretroviral

Transtornos da preferência sexual (transtornos parafílicos)

Os fatores etiológicos dos transtornos da preferência não são totalmente conhecidos. Níveis hormonais alterados (no período pré e pós-natal), anomalias cromossômicas, lesões no sistema límbico e no lobo temporal, toxicidade, trauma ou infecção ao nascimento, com respectivas alterações eletroencefalográficas, podem ser observados em indivíduos com transtornos parafílicos. Cogita-se, também, a hipótese de que esses transtornos pertençam ao espectro dos transtornos obsessivo-compulsivos, que resultem de experiências sexuais precoces com adultos ou de bloqueio/regressão no desenvolvimento sexual³⁵.

Neurotransmissores e hormônios	Fase 1	Fase 2	Fase 3	
	Desejo	Excitação	Orgasmo	
Incremento	Dopamina	Óxido nítrico	Norepinefrina	
	Testosterona	Acetilcolina		
	Estrógeno			
Diminuição	Prolactina		Serotonina	
Doenças/hábitos/idade	Mulher > homem	Mulher > homem	Mulher ~ homem	
	Depressão	Diabete	Diabete	
	Doenças médicas	Hipertensão	Depressão	
	Disfunções hormonais	Depressão	Neuropatias	
	Menopausa	Abuso de drogas		
		Alcoolismo		
		Tabagismo		
		Obesidade		
		(Envelhecimento)		
Drogas				
Incremento	Bupropiona	Sildenafila	Sildenafila	
	Anfetamina	Tadalafila	Tadalafila	
	Cocaína	Vardenafila	Vardenafila	
		Lodenafila	Lodenafila	
		Udenafila	Udenafila	
		Bupropiona		
		Prostaglandina		
Diminuição	Inibidores seletivos da recaptação da serotonina	Inibidores seletivos da recaptação da serotonina	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina	
	Antipsicóticos	Anticolinérgicos	Betabloqueadores	
		Álcool		

Do ponto de vista psicodinâmico, o parafilico tem a imagem corporal pouco definida e instável, além de dúvidas quanto ao tamanho, à posição e ao funcionamento do pênis e dos demais órgãos da genitália. As perversões masculinas são extravagantes e representam vitória sobre a ameaça de castração, enquanto as femininas são discretas e simbolizam revolta contra o sentimento de inferioridade genital (ressentimento pela castração)³⁶.

Para a teoria psicanalítica, o parafilico (perverso sexual) seria um indivíduo que, por não ter completado o desenvolvimento no sentido do ajustamento heterossexual³⁶, tentaria escapar à ansiedade determinada pela ameaça de castração (pelo pai) e de separação (da mãe), recorrendo a impulsos sexuais e agressivos "inadequados"³⁷. O mecanismo eleito pelo indivíduo para tal saída é o que difere uma parafilia da outra. No exibicionismo e no voyeurismo, em particular, haveria estreita vigilância dos genitais, para aplacar a ansiedade de castração. O fetichista, por sua vez, evitaria essa ansiedade: negaria que a mulher tenha perdido o pênis, deslocando seus impulsos sexuais para objetos, por vezes fálicos, como os sapatos femininos.

Os psicanalistas explicam a baixa prevalência de parafilias entre mulheres pela falta de necessidade de exteriorizar a sexualidade perversa, dadas as oportunidades cotidianas de satisfazer seus impulsos pré-genitais de forma sublimada³⁸. Por exemplo, a mulher pode exibir partes do corpo e usar adornos rotineiramente, o que evita que essas atitudes se acirrem e caracterizem um comportamento exibicionista ou fetichista, respectivamente.

Para outras teorias psicossociais, a parafilia derivaria de condicionamentos infantis. Uma criança molestada poderia, então, tornar-se um adulto receptor de abuso ou abusador³⁹. A convivência com parafílicos, a influência dos meios de comunicação e a lembrança de fatos significativos também poderiam ser responsabilizados⁴⁰.

Para a teoria do aprendizado, as fantasias parafílicas iniciam-se em tenra idade, mas não são reveladas. Caso o fossem, poderiam ser inibidas. Tais fantasias, quando não são inibidas, passam a nortear o comportamento se-

xual do indivíduo, gerando atos parafílicos na idade adulta. Isso significa que a atividade sexual do parafílico se estabeleceria a partir de fantasias sexuais e da masturbação; não repercutindo negativamente e não sendo cerceada, resultaria em outros tipos de atos^{40,41}.

Transtornos da identidade sexual (disforia de gênero)

A etiologia dos transtornos da identidade sexual ainda é desconhecida. Influência hormonal sobre o desenvolvimento cerebral, alterações genéticas e cromossômicas, causas imunológicas e teorias sociodinâmicas têm sido aventadas⁴². Na atualidade, há duas linhas de pesquisa organicistas para explicar a origem dos transtornos da identidade: aquela que estuda a influência dos hormônios sexuais na diferenciação cerebral e aquela que especula a respeito de alterações genéticas (cromossômicas). Essa base (neuro-hormonal ou genética) ainda carece de confirmação⁴³.

Do ponto de vista psicodinâmico, a origem é explicada pela ansiedade de separação significativa e precoce vivenciada pela criança, antes que ela tenha completado a individualização. No intuito de aliviar essa ansiedade, o menino se apoiaria em uma fantasia de fusão (simbiótica) com a mãe⁴⁴. Não haveria identificação com o pai, o qual seria pouco valorizado e sentido como ameaçador⁴⁵. Nessa perspectiva, duas hipóteses etiológicas são possíveis: a não conflitiva e a conflitiva⁴⁶. A primeira considera a relação mãe-filho feliz e, por isso, prolongada em uma simbiose, havendo identificação do menino com a mãe. Na segunda, o transexual faria uma defesa contra a homossexualidade, uma perversão, uma perturbação narcísica ou um transtorno da fase de separação/individualização.

Para a transexual feminina, a origem seria na fase préedípica (antes dos 3 anos de idade), decorrente da relação estabelecida com a mãe (depressiva e sexualmente carente) e da ausência (distância) do pai. A criança tentaria compensar o sofrimento da mãe, ao mesmo tempo que se diferenciaria dela, identificando-se com a figura masculina^{47,48}.

Fisiologia e fisiopatologia das disfunções sexuais

Mecanismos neurológicos

O mecanismo de controle neurológico da ereção peniana e da excitação genital feminina desenvolve-se em três áreas: (1) percursos neurológicos locais; (2) percursos centrais e da medula espinhal; e (3) centros cerebrais superiores^{49,50}. Hormônios e neurotransmissores modulam influências de natureza central e periférica, o que explica a razão pela qual suas alterações nas concentrações sanguíneas afetam o desempenho e a satisfação sexual de homens e mulheres.

Os percursos neurológicos locais são responsáveis pela conexão entre as estruturas genitais (nervos genitais e pélvicos e plexos parassimpático, simpático e sensório) e organização/controle central. Nesse nível, as possibilidades de autorregulação (feedback) confirmatória ou inibitória dos sinais são mínimas. Entretanto, fármacos, hormônios, traumas ou cirurgias podem influenciar esse sistema de sinais^{50,51}.

O primeiro nível da organização reflexa para os sinais relativos à função sexual localiza-se na medula espinhal lombar. Nos centros cerebrais, complexos percursos com múltiplas interconexões determinam maiores possibilidades de modulação ou condicionamento dos sinais. A coordenação das respostas genital, hemodinâmica, erétil e ejaculatória depende das estruturas centrais, enquanto as ereções reflexas ocorrem por meio da medula espinhal. A consciência, as funções sensória e motora, o pensamento, a memória e a qualidade da resposta sexual também dependem dos centros cerebrais superiores⁵⁰.

As regiões encefálicas mais diretamente envolvidas no ciclo da resposta sexual estão localizadas em núcleos hipotalâmicos específicos (paraventriculares e ventromediais) e regiões límbicas, incluindo a amígdala e o hipocampo, as porções ventrais do corpo estriado (mais notadamente o núcleo accumbens), os núcleos olfatórios e a área pré-óptica medial. Informações centrais transitam pelo mesencéfalo, medula oblonga, medula espinhal e sistema nervoso autônomo até os órgãos genitais, por meio dos sinais elétricos ou da liberação de neurotransmissores. Os neurotransmissores dopamina, glutamato, óxido nítrico (ON) e ocitocina facilitam a função sexual. Por outro lado, a serotonina, o ácido gama-aminobutírico (GABA) e os peptídeos opioides inibem essa função 50,52.

Os feedbacks confirmatórios e inibitórios para a deflagração e a sequência do ciclo da resposta sexual estão diretamente relacionados ao processamento de sinais no sistema nervoso central, sobretudo no sistema límbico. Os feedbacks confirmatórios simultâneos ao estímulo sexual, para permitir a excitação mental, são mediados pela redução do output tônico inibitório serotoninérgico das conexões entre as áreas límbicas até a medula espinhal e por input excitatório ocitocinérgico. Nas mulheres, a percepção pouco desenvolvida da congestão genital pode não resultar em feedback confirmatório e prejudicar a excitação. Se as alterações fisiológicas da resposta genital forem acompanhadas de emoções negativas (culpa, vergonha ou desconforto), o feedback também será negativo, inibindo a excitação subjetiva e o input excitatório da medula. Há, ainda, uma mediação complexa no sistema nervoso central dos feedbacks cognitivos, incluindo a autoimagem do indivíduo: se positiva, a autoimagem facilita a prontidão sexual, o desejo e a excitação; se negativa, leva à hesitação ou à inércia. No entanto, inputs cognitivos negativos podem ser superados quando os níveis de excitação mental forem altos53.

Pesquisas com modelos animais e estudos neuroquímicos e de neuroimagem em seres humanos fazem supor que deva haver uma complexidade maior em relação aos mecanismos centrais de controle sobre a atividade sexual e que os múltiplos componentes neuroanatômicos e neuroquímicos centrais relacionados à resposta sexual possam influenciar, de forma diferenciada, cada uma das fases do ciclo sexual. Futuros estudos, ao permitir maior esclarecimento das especificidades dos mecanismos neurais subjacentes a cada fase do ciclo sexual, abrirão novas perspectivas para os tratamentos farmacológicos das disfunções sexuais.

Mecanismos neuroendócrinos

O desejo e a excitação sexual provocam reações no sistema nervoso central, resultando em vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo nos genitais. Nesses processos, alguns hormônios desempenham um papel fundamental, em especial o estrógeno e a testosterona⁵⁴ (Figura 4).

No sistema nervoso central e periférico, o estrógeno influencia a transmissão nervosa e a percepção sensorial, atuando na regulação da expressão da síntese do ON na vagina e no clitóris. Perifericamente, estimula a liberação de substâncias (como ON) das células endoteliais vaginais, induzindo à vasodilatação. Com isso, o estrógeno aumenta o fluxo sanguíneo no cérebro e na vagina. O estrógeno age em receptores presentes nas mamas, na vagina, na vulva, na uretra e na entrada da bexiga, para manter o fluxo sanguíneo a esses tecidos, adensar e lubrificar o epitélio vaginal e fortalecer os tecidos pélvicos para o intercurso⁵⁵. O ON é um elemento-chave na mediação do relaxamento da musculatura lisa do clitóris, mas tem atuação apenas parcial na mediação do relaxamento da musculatura lisa da vagina⁵⁶.

A testosterona, o mais potente dos androgênios, é o hormônio da motivação sexual de homens e mulheres. Na mulher, a testosterona é produzida pelas glândulas adrenais e pelos ovários, enquanto, no homem, tal produção se dá nas adrenais e nos testículos. A testosterona parece atuar perifericamente, afetando, de forma direta, o fluxo sanguíneo arterial ou aumentando, de forma indireta, a disponibilidade do estrógeno. A concentração cerebral é sete a dez vezes maior que a do estrógeno e é o precursor



Figura 4. Influências neuroendócrinas sobre o ciclo de resposta sexual.

Adaptado de Clayton, 20034.

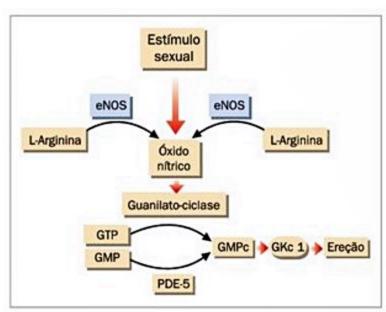
primário para a biossíntese do estradiol⁵⁷. O hipotálamo, que regula a função sexual e o humor, contém receptores de estrógeno e testosterona, esta última agindo no controle do impulso sexual, mediada por tais receptores⁵⁸. Pesquisas com animais comprovam que a testosterona e os receptores androgênicos interagem, no sistema nervoso central, com neurotransmissores envolvidos com a resposta sexual, entre os quais serotonina, dopamina, acetil-colina, GABA, noradrenalina, vasopressina e ocitocina.

Fisiologia da ereção

A ereção é um processo neuro-hemodinâmico ativo controlado por influências centrais e periféricas (no próprio pênis), que ocorre em um ambiente endócrino adequado, face a diversos estímulos 50,52.

Entre as áreas do sistema nervoso central associadas à resposta erétil, os núcleos paraventriculares do hipotálamo, a área pré-óptica medial e o hipocampo têm sido os mais estudados. Os neurotransmissores participam da modulação da ereção, como facilitadores (p. ex., dopamina, acetilcolina e ocitocina) ou inibidores (p. ex., epinefrina, norepinefrina, serotonina, encefalinas, GABA e prolactina)^{50,51}. A inibição da resposta sexual também pode ser o reflexo de baixos níveis de testosterona, no hipogonadismo do adulto⁵⁹.

O mecanismo periférico da ereção (Figura 5) envolve o relaxamento do músculo liso cavernoso do pênis, que depende de neurotransmissores de ação periférica local, sendo os mais conhecidos a prostaglandina E1 (PGE1) e o ON. A partir de um estímulo sexual, ocorre liberação de ON nas terminações nervosas não adrenérgicas e não colinérgicas (NANC) e nas células endoteliais do pênis, promovendo a transformação da guanosina trifosfato (GTP) em guanosina monofosfato cíclico (GMPc), pela ação da enzima guanilato-ciclase. Esse processo facilita a



III Figura 5. Fisiologia da ereção.

Adaptado de Burnett, 2004**.

eNOS: óxido nítrico sintase endotelial; GTP: guanosina trifosfato; GMP: guanosina monofosfato; GMPc: GMP cíclico; GKc 1; proteína quinase dependente de GMPc; PDE-5; inibidor da fosfodiesterase tipo 5.

diminuição do cálcio intracelular, permitindo o relaxamento da musculatura lisa dos corpos cavernosos e, como consequência, promovendo o ingurgitamento sanguíneo desses corpos e a ereção. Para o retorno do pênis ao estado flácido, o GMPc, no tecido cavernoso do pênis, é hidrolisado em guanosina monofosfato (GMP) pela ação da enzima fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5)^{26,60}.

Essa enzima é também encontrada em outras células e órgãos, como plaquetas, cerebelo, pulmões, medula espinhal, musculatura esquelética, coração, pâncreas, intestino, aorta e glândulas suprarrenais⁶⁰.

Os agentes inibidores da PDE-5 restauram e mantêm a resposta erétil a um estímulo sexual, por meio do bloqueio seletivo da degradação do GMPc nos corpos cavernosos. Esses medicamentos não produzem ereção, não a iniciam e não liberam ON na ausência de estímulo sexual. São utilizados no tratamento da disfunção erétil²⁶.

Fatores hormonais, neurológicos, vasculares, endocrinológicos e psicológicos influenciam a função erétil, definindo a coordenação de diversos sistemas regulatórios. Doenças próprias do envelhecimento podem comprometer um ou mais desses sistemas²⁶.

A DE pode ocorrer por diversos fatores, a saber^{26,61}:

- DE neurogênica: decorre do comprometimento da rede neuronal central e/ou dos nervos periféricos. A causa pode ser periférica (por cirurgia, trauma, patologia pélvica e neuropatias periféricas), espinhal (por esclerose múltipla, lesão da medula espinhal, tumor, siringomielia, mielite transversa, aracnoidite e mielodisplasia) ou cerebral (tumor, trauma, encefalite, doença de Parkinson, demências, degeneração cerebelar, síndrome de Shy-Drager, epilepsia do lobo temporal).
- DE vascular: por aterosclerose, dislipidemia ou hipertensão.
 - Por diabete.
 - Por falência renal crônica.
 - Por uso de drogas.
- Por diminuição dos níveis androgênicos, além de um padrão considerado normal (hipogonadismo do adulto).
- DE psicogênica: por depressão, ansiedade ou estresse.

Aspectos fisiopatológicos do desejo, da excitação e do orgasmo femininos

Estudos epidemiológicos indicam alta frequência de comorbidade entre os transtornos da excitação e do desejo em mulheres. Quando uma investigação cuidadosa é realizada, revela que a mulher com falta de desejo pode ou não ter também dificuldades para se excitar e para atingir o orgasmo⁶².

Foi proposta uma revisão do conceito e do diagnóstico do transtorno de desejo sexual e do transtorno de excitação em mulheres 10,53,62, sendo parcialmente adotada pelo DSM-513. A responsividade genital à estimulação sexual tem sido analisada por meio da medida da amplitude do pulso vaginal (vaginal pulse amplitude [VPA]), com o pletismógrafo vaginal. Estudos de neuroimagem, que comparam a função cerebral, concomitantemente com a monitoração genital em mulheres, confirmaram a não correspondência entre medidas de congestão genital objetiva e sentimentos subjetivos de excitação sexual⁶³. Um consenso internacional sobre disfunção sexual feminina⁴⁹ propôs a divisão do transtorno de excitação na mulher em subtipos subjetivo e genital, além da combinação das duas categorias. Quanto aos transtornos orgásmicos, muitas mulheres diagnosticadas nessa categoria não conseguiriam atingir o orgasmo, como consequência do bloqueio na excitação.

Alterações sexuais devidas ao envelhecimento feminino e masculino

Uma importante consequência das alterações hormonais na mulher que chega à menopausa é a menor lubrificação vaginal, em decorrência da atrofia da mucosa vaginal e/ou ausência de resposta de lubrificação aos estímulos⁶³.

Níveis decrescentes de estrógeno provocam adelgaçamento do epitélio da vagina, atrofia da musculatura lisa da parede vaginal, ressecamento vaginal (pela lubrificação insuficiente), hipersensibilidade nas mamas e aumento do pH vaginal, que podem se estabelecer em pouco tempo e provocar dor ao intercurso, ou seja, dispareunia⁵⁵.

Por outro lado, em termos fisiológicos, durante o envelhecimento feminino, o tempo para as adaptações associadas à excitação sexual e ao orgasmo tende a aumentar, enquanto diminui a capacidade para alongamento, alargamento e expansão vaginais e a tensão muscular. Há menor aumento do tamanho das mamas pela estimulação sexual e retardo na reação do clitóris e na lubrificação vaginal, associados às alterações na estimulação sensorial e no fluxo sanguíneo secundário à diminuição dos níveis de estrógeno 56,63.

Considerando as mudanças na anatomia e na fisiologia dos genitais causadas pelo envelhecimento, a mulher menopausada pode preservar a responsividade genital, caso a estimulação sexual seja mantida ao longo da vida. A ausência prolongada de excitação sexual leva ao ressecamento vaginal acompanhado de dor, em decorrência da redução do fluxo sanguíneo, anteriormente garantido pelo estrógeno, mesmo sem estimulação sexual⁶³.

Os níveis circulantes de testosterona, por sua vez, diminuem, de modo gradual, com a idade: uma mulher de 20 anos tem aproximadamente o dobro daquele da mulher de 40 anos. A insuficiência androgênica feminina, mesmo na presença de níveis adequados de estrógeno, pode levar à menor sensação de bem-estar, menos energia, sensação de fadiga e diminuição do desejo e da receptividade sexuais⁶⁴. Esses sintomas podem, no entanto, ser decorrentes de vários outros estados, como depressão e conflitos relacionais, devendo a insuficiência hormonal ser cogitada somente após a investigação desses outros aspectos.

No envelhecimento masculino, a função sexual apresenta características próprias, as quais não devem ser consideradas patológicas: o início da ereção é mais lento (muitas vezes necessitando de estímulo tátil), a congestão escrotal é menor, há menos secreção pré-ejaculatória e ejaculatória, a ejaculação é mais demorada e o jato ejaculatório é mais fraco, as contrações prostáticas e uretrais são menos intensas, o orgasmo é mais curto, a detumescência peniana é rápida e o período refratário (entre um ato sexual e o próximo) é mais longo⁶⁵.

No homem, o declínio na produção de testosterona é mais lento e suas manifestações clínicas são mais sutis, diferentemente do que ocorre com a produção de estrógenos da mulher, que cessa na menopausa. Entretanto, o homem pode apresentar diminuição dos níveis hormonais além de um padrão considerado natural (1% ao ano, após os 40 anos), conhecido como hipogonadismo masculino tardio ou distúrbio androgênico do envelhecimento masculino (DAEM). Esse distúrbio se caracteriza, em especial, por: diminuição da libido e consequente disfunção erétil, depressão e irritabilidade, diminuição do tecido e da força muscular, aumento do tecido adiposo abdominal, osteoporose e diminuição do volume testicular⁶⁶.

Portanto, as mudanças hormonais associadas à menopausa e ao envelhecimento masculino podem ter papel relevante na fisiopatologia das disfunções sexuais nessa fase da vida.

Vale ressaltar que a capacidade reprodutiva da mulher é interrompida com a chegada da menopausa, enquanto o homem preserva essa condição, apesar do envelhecimento. Essa diferença tem alguma repercussão sobre o interesse sexual feminino, como se pode observar por relatos de mulheres após os 50 anos de idade.

Aspectos clínicos e diagnósticos

O diagnóstico das disfunções sexuais, dos transtornos da preferência (transtornos parafílicos) e dos transtornos da identidade sexual (disforia de gênero) é essencialmente clínico.

Para as disfunções sexuais, a queixa do(a) paciente e/ ou da(o) parceira(o), aliada aos elementos de anamnese, é fundamental. Deve-se observar um mínimo de seis meses de sintomatologia, como critério indispensável para a caracterização da patologia¹³. Some-se a isso a investigação das condições do(a) parceiro(a), para afastar possíveis erros de interpretação, diante do quadro apresentado e/ou referido pelo(a) paciente/parceiro(a).

Desse modo, um homem com EP, por exemplo, pode levar a parceira a se considerar anorgásmica, quando, de fato, o que a impede de concluir o ciclo de resposta sexual com êxito é a falta de controle dele, resultando em precocidade ejaculatória. Portanto, um estímulo sexual inadequado, quanto ao foco, à intensidade e/ou à duração, exclui o diagnóstico de disfunção de desejo, excitação ou orgasmo em mulheres¹³.

Muito relevante para o diagnóstico, assim como para o planejamento terapêutico e prognóstico, é a distinção entre disfunção sexual primária (ao longo da vida) ou secundária (adquirida) e entre a disfunção generalizada (presente em qualquer circunstância) ou situacional (manifestada somente em determinadas circunstâncias e/ou parcerias). A intensidade de sofrimento (mínimo, moderado ou grave) também tipifica as disfunções sexuais e auxilia nesse planejamento¹³.

Recomenda-se também considerar a idade e a experiência sexual do(a) paciente. Jovens ou principiantes podem apresentar, de forma temporária, dificuldades de ereção, do controle da ejaculação (homens) e da lubrificação/relaxamento (mulheres), o que é compreensível e não significa disfunção, mas falta de experiência.

Do exposto, depreende-se a importância do médico pesquisar, de rotina, a função sexual do(a) paciente, o(a) qual, muitas vezes, não traz a queixa espontaneamente, por constrangimento, vergonha ou timidez. Essa investigação se justifica em função do diagnóstico e da recuperação da atividade sexual do(a) paciente e da(o) parceira(o), mas também porque a disfunção sexual costuma refletir a presença subjacente de doenças orgânicas e/ou psiquiátricas.

O Quadro 3 sintetiza o raciocínio diagnóstico dos transtornos da sexualidade, com ênfase nas disfunções sexuais, os transtornos mais frequentes na clínica diária.

Dois instrumentos foram elaborados no Brasil para facilitar a identificação das disfunções sexuais masculinas e femininas. Tais instrumentos receberam a denominação de Quociente Sexual – Versão Masculina (QS-M)^{67,68} e Quociente Sexual – Versão Feminina (QS-F)⁶⁹, respectivamente. Cada qual avalia os domínios da função sexual do homem e da mulher, oferecendo ao médico uma prévia da anamnese sexual e sinalizando os aspectos da sexualidade do casal que merecem mais atenção.

As Tabelas 2 e 3 apresentam os dois instrumentos, compostos por dez questões graduadas de 0 a 5, assim como a interpretação dos resultados das respostas.

Tratamento e prognóstico

Disfunções sexuais

Os recursos farmacológicos para tratar os diferentes tipos de disfunção sexual têm mecanismos de ação que buscam resgatar a fisiologia do ciclo da resposta sexual. Assim, o tratamento medicamentoso para os casos de EP, por exemplo, consiste no uso de drogas que interferem na transmissão serotoninérgica, retardando a ejaculação. Os fármacos de primeira escolha para essa finalidade são os antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina (ISRS), os quais determinam o retardo ejaculatório como um efeito colateral indesejável, em homens que não apresentam um quadro de EP, mas estão sendo tratados de depressão e/ou de transtornos ansiosos. Antidepressivos tricíclicos também podem ser utilizados, apesar da menor tolerância, em geral associada a náuseas, dispepsia, boca seca, entre outros efeitos, que tendem a diminuir com o tempo de tratamento.

Para a DE, os medicamentos de primeira escolha são os inibidores da PDE-5, os quais recuperam e mantêm a

Quadro 3. Critérios diagnósticos dos transtornos da sexualidade, segundo o DSM-513

DISFUNÇÕES SEXUAIS

O DSM-5 estabeleceu uma série de critérios para cada disfunção sexual, quatro deles comuns a todas elas para confirmar o diagnóstico

Critérios principais

- A. Dificuldade sexual persistente ou recorrente (estão incluidos descritores específicos dos sintomas de cada disfunção)
- B. Duração mínima de 6 meses dos sintomas do critério A
- C. Sofrimento pessoal clinicamente significativo
- D. Não é mais bem explicado por outro transtorno mental não sexual, não está relacionado a grave conflito no relacionamento ou a outros estressores, nem é atribuído a efeitos de substância/medicação ou a condição médica geral

Especificadores

- Quanto ao início da disfunção sexual
 - Ao longo da vida
 - Adquirida
- Quanto à ocorrência da disfunção sexual
 - Generalizada
 - Situacional
- Quanto à intensidade (sofrimento)
 - Mínima
 - Moderada
 - Grave

Investigação de fatores associados que desencadeiam ou agravam as disfunções sexuais

- Parceria (disfunção sexual da parceria, condição de saúde da parceria, p. ex.)
- Relacionamento (comunicação precária, divergência quanto ao desejo por atividade sexual)
- Vulnerabilidade individual (autoimagem corporal insatisfatória, história de abuso sexual ou emocional), comorbidades psiquiátricas (depressão ou ansiedade) ou estressores (desemprego, privações, p. ex.)
- Cultura/religião (proibições/inibições quanto à atividade sexual, atitudes a respeito da sexualidade)
- Condições médicas relevantes para prognóstico, curso e tratamento

TRANSTORNOS PARAFÍLICOS

O diagnóstico é firmado quando os critérios A e B são atendidos

- Critério A: especifica o interesse parafilico, que se expressa por impulsos, fantasias ou comportamentos sexuais recorrentes e intensos, por pelo menos 6 meses
- Critério B: ao ter ou executar o interesse parafílico do critério A, o indivíduo o faz sem o consentimento da outra pessoa. Impulsos e fantasias sexuais causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo social, profissional ou em outras áreas importantes

Especifica

- (1) Interesse sexual atípico implica em sofrimento pessoal. Esse sofrimento não é apenas decorrente da desaprovação da sociedade
- (2) Desejo ou comportamento sexual resulta em sofrimento (psicológico, lesões ou morte) de outro individuo, ou envolve pessoas que não querem ou são incapazes de dar o consentimento legal às práticas parafílicas

DISFORIA DE GÊNERO

Em crianças

A. Incongruência marcante entre a própria experiência/expressão de gênero e o gênero que lhe foi atribuído, com duração mínima de 6 meses, manifestada por pelo menos seis critérios entre oito (um dos quais deve ser o critério A1)

- Forte desejo de ser de outro gênero ou insistência de que é de outro gênero (ou algum gênero alternativo diferente do designado)
- B. Sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo social, escolar ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo

Em adolescentes e adultos

A. Incongruência marcante entre a própria experiência/expressão de gênero e o gênero que lhe foi atribuído, com duração de pelo menos 6 meses, manifestada por pelo menos dois critérios entre seis

B. Sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo social, escolar ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo

resposta erétil frente ao estímulo sexual, por meio do bloqueio seletivo da degradação do GMPc no corpo cavernoso. Na ausência de estímulo sexual, esses fármacos não são capazes de iniciar ou manter a ereção. Estão disponíveis no mercado cinco agentes orais ativos e seletivos na inibição da PDE-5: sildenafila, tadalafila, vardenafila, lodenafila e udenafila.

Nos casos de diminuição dos desejos masculino e feminino, sem déficit hormonal, uma alternativa terapêutica é a bupropiona, um antidepressivo que, preferencialmente, inibe a recaptação de dopamina na fenda sináptica. Estudos demonstram aumento do desejo e da atividade sexual em mulheres com desejo sexual hipoativo, após algumas semanas sob tratamento com essa droga^{70,71}.

Quando há desejo sexual hipoativo, devido à diminuição dos níveis de testosterona, a terapia androgênica deve ser cogitada, tanto para homens como para mulheres, obedecendo a critérios e contraindicações bem definidos, descritos no Quadro 4. Há diferentes formulações

Tabe	la 2. Quoci	iente sexua	l – versão m	nasculina (QS	G-M) ⁰²⁶⁸	in the state of th
Respon	da este que	stionário, co	om sincerida	0 = 1	o-se nos últ nunca raramente às vezes	timos seis meses de sua vida sexual, considerando a seguinte pontuação: 3 = aproximadamente 50% das vezes 4 = na maioria das vezes 5 = sempre
1. Seu i	nteresse po	r sexo é sut	ficiente para	a você quere	r iniciar o a	to sexual?
				LEVERSENS FLYESICES AND ROSSIES	HEADESTON VICTOR TO AMERICA	em atividade de conquista sexual?
[]0	[]1	[]2	[]3	[]4	[]5	
				fazem você e		parceira(o)?
[]0	[]1	[]2	[]3	[]4	[]5	
	THE RESERVE AS TRANSPORTED BY					seja ou não capaz de se satisfazer durante o ato sexual com vocé?
[]0	[]1	[]2	[]3	[]4	[]5	
	The Court of the National Property of the Court of the Co				STREET, PROPERTY AND ADDRESS.	sa para completar a atividade sexual com satisfação?
[]0	[]1	[]2	[]3	[]4	[]5	
6. Após	o estímulo				te rígida (d	ura) para garantir uma relação sexual satisfatória?
[]0	[]1	[]2	[]3	[]4	[]5	
7. Você	é capaz de	obter e mar	nter a mesn	na qualidade	de ereção	nas várias relações sexuais que realiza em diferentes dias?
[]0	[]1	[]2	[]3	[]4	[]5	
				AND DESCRIPTION OF THE PARTY OF		se prolongue o quanto você desejar?
[]0	[]1	[]2	[]3	[]4	[]5	
9. Você	consegue o	chegar ao o	rgasmo nas	relações sex		ealiza?
[]0	[]1	[]2	[]3	[]4	[]5	
10. Seu	desempent	ho sexual o	estimula a	fazer sexo ou	itras vezes,	em outras oportunidades?
[]0	[]1	[]2	[]3	[]4	[]5	
						Resultado
						cada questão e total multiplicado por 2.
				[Q1 + Q2	+ Q3 + Q4	+ Q5 + Q6 + Q7 + Q8 + Q9 + Q10] x 2
			Esco	re final: apr	esenta a q	ualidade de desempenho/satisfação sexual
					00 pontos	
					0 pontos	regular a bom
					0 pontos	
					0 pontos	ruim a desfavorável nulo a ruim
SEES CONTRACTOR	201200000	1002500-27		0-20	pontos	Holo a rollin
	ios investig	THE RESIDENCE OF COLUMN	QS-M			
	jo (questão					
	confiança (d dade da ere	THE MICHELLAND ACCOUNT HE CAUSE	Ann E e Ti			
	role da ejaci		MACHINE INTO COLUMN			
	cidade de a	STATE OF THE PARTY		tão 9)		
				o intercurso	(questões :	3. 4 e 10)

que devem ser utilizadas de acordo com o perfil de cada paciente.

O Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa indica a testosterona no tratamento da falta de desejo, inibição da excitação e dificuldade para o orgasmo, somente para mulheres na pós-menopausa, com concomitante terapia estrogênica. São passíveis de terapia androgênica apenas as dificuldades sexuais causadas por deficiência hormonal, excluídas outras causas. O Consenso adverte que, devido à dificuldade de medir os androgênios séricos na mulher, a dosagem não deve ser utilizada para o diagnóstico de disfunções sexuais. A terapia androgênica deve ser feita preferencialmente por via transdérmica, a fim de evitar o metabolismo hepático e as consequências⁷².

Em mulheres sob terapia estrogênica, 300 mcg de testosterona por via transdérmica, em adesivo de liberação diária, mostram melhores resultados para o desejo, a excitação, a satisfação e o orgasmo, quando comparados ao placebo em até 24 semanas de utilização. Não há alterações significativas no perfil lipídico ou sinais de hiperandrogenismo (acne e hirsutismo). A metiltestosterona, na dose de 2,5 mg associada a 0,625 mg de estrogênios, tem efeitos semelhantes aos da testosterona, exceto por alterações no perfil lipídico, principalmente pela redução da lipoproteína de alta densidade⁷².

A manutenção da terapia androgênica em mulheres na pós-menopausa deve ser condicionada à melhora da queixa sexual e ausência de hiperandrogenismo clínico.

Tabela 3. Quociente sexual – versão feminina (QS-F) ¹⁰	
Responda este questionário, com sinceridade, baseando-se nos últimos seis meses de sua vida sexual, considerando a se 0 = nunca 3 = aproximadamente 50% das vezes 1 = raramente 4 = na maioria das vezes 2 = às vezes 5 = sempre	guinte pontuação:
Você costuma pensar espontaneamente em sexo, lembra de sexo ou se imagina fazendo sexo? [] 0 [] 1 [] 2 [] 3 [] 4 [] 5	
O seu interesse por sexo é suficiente para você participar da relação sexual com vontade?	
[]0 []1 []2 []3 []4 []5	
3. As preliminares (carícias, beijos, abraços, afagos etc.) a estimulam a continuar a relação sexual?	
[]0 []1 []2 []3 []4 []5	
Você costuma ficar lubrificada (molhada) durante a relação sexual?	
[]0 []1 []2 []3 []4 []5	
Durante a relação sexual, à medida que a excitação do seu parceiro vai aumentando, você também se sente mais es	timulada para o sexo?
[]0 []1 []2 []3 []4 []5	
6. Durante a relação sexual, você relaxa a vagina o suficiente para facilitar a penetração do pênis?	
[]0 []1 []2 []3 []4 []5	
7. Você costuma sentir dor durante a relação sexual, quando o pênis penetra em sua vagina?	
[]0 []1 []2 []3 []4 []5	
8. Você consegue se envolver, sem se distrair (sem perder a concentração), durante a relação sexual?	
[]0 []1 []2 []3 []4 []5	
9. Você consegue atingir o orgasmo (prazer máximo) nas relações sexuais que realiza?	
[]0 []1 []2 []3 []4 []5	
10. A satisfação que você consegue obter com a relação sexual lhe dá vontade de fazer sexo outras vezes, em outros o	lias?
[]0 []1 []2 []3 []4 []5	1001
Resultado	
Soma dos índices de cada questão e total multiplicado por 2.	
A questão 7 é incluída nessa soma, obedecendo ao seguinte critério: (5 - índice assinalado pela	paciente)
[Q1 + Q2 + Q3 + Q4 + Q5 + Q6 + (5 - Q7) + Q8 + Q9 + Q10] x 2	
Escore final: apresenta a qualidade de desempenho/satisfação sexual	
82-100 pontos bom a excelente	
62-80 pontos regular a bom	
42-60 pontos desfavorável a regular	
22-40 pontos ruim a desfavorável	
0-20 pontos nulo a ruim	
Domínios investigados pelo QS-F	
Desejo e interesse sexual (questões 1, 2, 8)	
Preliminares (questão 3)	
 Excitação da mulher e sintonia com o parceiro (questões 4, 5) Conforto (questões 6, 7) 	
Orgasmo e satisfação (questões 9, 10)	

A paciente deve ser informada de que não há dados de segurança quanto ao uso em longo prazo⁷².

Não é recomendado prescrever às mulheres apresentações formuladas para homens, pela dificuldade de ajuste de dose e risco de fornecer doses suprafisiológicas⁷². Até o momento, não há no Brasil nenhum produto aprovado para utilização em mulheres.

Uma recente diretriz conjunta da Endocrine Society, do American Congress of Obestricians and Gynecologists, da American Society for Reproductive Medicine, da European Society of Endocrinology e da International Menopause Society recomenda terapia androgênica somente para desejo sexual hipoativo em mulheres na pós-menopausa. Os níveis androgênicos devem ser medidos a cada 6 meses, para monitorar sinais virilizantes. Em caso de não haver resposta em 6 meses, a terapia deve ser suspensa, por não haver dados de segurança em longo prazo. Recomenda, também, que não sejam utilizadas formulações para homens nem preparadas em farmácias⁷³.

Concentrações plasmáticas normais ou próximas ao limite superior de normalidade devem ser mantidas para controle dos efeitos virilizantes (tom grave da voz, alopecia, hirsutismo, acne e hipertrofia do clitóris)⁷⁴. A associação com câncer de mama ainda não está suficientemente elucidada, havendo necessidade de mais estudos⁷³. Podem ocorrer hepatite colestática, icterícia, hipercalcemia, policitemia e retenção hidroeletrolítica, reversíveis

Quadro 4. Esquemas de tratamento das disfunções sexuais

DISFUNÇÕES SEXUAIS MASCULINAS^{24,04,77,76-43}

Ejaculação precoce

- Antidepressivos (ISRS) paroxetina, fluoxetina, sertralina (dose variável); iniciar com doses menores e adequar paulatinamente, até a remissão dos sintomas e manter nessa dose
- Antidepressivos tricíclicos amitriptilina, clomipramina (dose variável); iniciar com doses baixas e adequar paulatinamente, até a remissão dos sintomas e manter nessa dose
- 3. Ansiolíticos alprazolam ou bromazepam (dose variável), para a ansiedade de desempenho
- 4. Aplicações tópicas de cremes de lidocaína exigem uso de preservativo (para evitar prejuízo à sensibilidade da mucosa vaginal da parceira)
- 5. Inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE-5) associados a ISRS mantêm a rigidez peniana, reduzindo a urgência ejaculatória, em alguns casos
- 6. Opioide analgésico de ação central (tramadol) de uso sob demanda, eleva o tempo de latência intravaginal; uso ainda limitado a estudos clínicos; há risco de dependência
- 7. Dapoxetina via oral, uso sob demanda; disponível na Europa e no México; aprovada, mas não comercializada no Brasil
- 8. Psicoterapia/terapia sexual/terapia de casal

Disfunção erétil

Tratamento de primeira linha

- Educação/mudanças no estilo de vida/adoção de hábitos saudáveis
- Atenção e tratamento aos fatores de risco (maus hábitos de vida: bebida alcoólica em excesso, tabagismo, sedentarismo, estresse, alimentação hipercalórica, uso de drogas ilícitas). Orientação/aconselhamento
- 2. Psicoterapia/terapia sexual/terapia de casal em casos de disfunção psicogênica ou mista (orgânica com repercussão psicogênica)
- 3. Agentes orais (inibidores da PDE-5) uso sob demanda
- Tadalafila 1 cp, 2 a 3 vezes por semana (20 mg); ou uso diário (5 mg, no máximo)
- Citrato de sildenafila 1 cp/dia (25, 50 ou 100 mg, conforme gravidade da DE)
- Cloridrato de vardenafila 1 cp/dia (5, 10 e 20 mg, conforme gravidade da DE)
- Carbonato de lodenafila 1 cp/dia (80 mg)
- Udenafila 1 cp/dia (100 mg)

Tratamento de segunda linha (quando a primeira linha for ineficaz)

- 1. Agentes injetáveis
- Aplicação intracavernosa de substâncias vasoativas (papaverina, fentolamina, clorpromazina, prostaglandinas), combinadas ou isoladas
- 2. Medicações intrauretrais (alprostadil) uso restrito no Brasil
- 3. Dispositivos a vácuo, aplicados ao pênis uso restrito no Brasil

Tratamento de terceira linha (quando as primeira e segunda linhas forem ineficazes)

Implante de prótese peniana

Desejo sexual hipoativo

- Tratamento da depressão, se esta for a causa
- Administrar, sempre que possível, antidepressivo de menor prejuízo à função sexual (p. ex., bupropiona, mirtazapina, agomelatina)

Se necessário, acrescentar "antídotos", caso o tratamento de eleição seja com ISRS:

- Bupropiona (150-300 mg/dia)*
- Buspirona (30-60 mg/dia)
- · Mirtazapina (15-45 mg/dia)
- Trazodona (200-400 mg/dia)
- Inibidores da PDE-5 (ver agentes orais para DE)
- * Não indicada se houver histórico de anorexia, bulimia, antecedentes de convulsão, inquietação, insônia, abuso de álcool ou uso de drogas ilícitas
- Adequação da dose do antidepressivo utilizado (quando possível) ou troca por outro com menor efeito negativo sobre a libido
- Terapia androgênica indicada somente quando houver quadro clínico característico de DAEM e níveis de testosterona abaixo do normal (< 300 ng/dL)
- Beneficios e riscos devem ser monitorados a cada três meses
- Todas as opções de tratamento devem ser discutidas com o paciente
- Observar as contraindicações para a terapia hormonal:
 - Contraindicações absolutas: câncer de próstata não tratado, câncer de mama ativo, hiperplasia prostática benigna não tratada
- Contraindicações relativas: apneia do sono não tratada, insuficiência cardíaca grave, sintomas do trato urinário inferior e policitemia

Preparações utilizadas na terapia	androgênica masculina (adaptada de So	ciedade Brasileira de Urologia, 20126)
Via	Droga	Dose/intervalo
Oral	Undecilato de testosterona	120-160 mg em várias doses diárias
Subcutânea - implantes*	Buciclato de testosterona	1.200 mg/4-6 meses
Transdérmica – gel	Gel de testosterona hidroalcoólica	50-100 mg/dia
Transdérmica - solução tópica	Testosterona	60 mg/dia
Transdérmica adesivo*	Testosterona	2,5-5 mg/dia
Transmucosa - bucal*	Testosterona	30 mg/2x dia

Quadro 4. Esquemas de tratamento das disfunções sexuais (continuação)

Via	Droga	Dose/intervalo
Intramuscular	Ésteres de testosterona	50-250 mg/2-4 semanas
Intramuscular	Cipionato de testosterona	50-400 mg/2-4 semanas
Intramuscular*	Enantato de testosterona	50-400 mg/2-4 semanas
Intramuscular*	Propionato de testosterona	25-50 mg/2-3x semana
Intramuscular	Undecilato de testosterona	1.000 mg/3 meses

Psicoterapia/terapia sexual/terapia de casal - em casos de disfunção psicogênica ou mista (orgânica com repercussão psicogênica)

Impulso sexual excessivo

- 1. Antidepressivos ISRS (com impacto negativo sobre a função sexual) fluoxetina, sertralina, paroxetina, por exemplo
- Estabilizadores do humor topiramato (25-200 mg/dia) ou lamotrigina (200-400 mg/dia)
- 3. ISRS associado ao estabilizador do humor
- 4. Naltrexona (50-150 mg/dia) associada ao ISRS ou estabilizador do humor
- 5. Psicoterapia/terapia sexual/terapia de casal para reestruturação da conduta sexual

Anorgasmia

- 1. Antidepressivo se anorgasmia por depressão, dose variável que não interfira negativamente na função sexual
- 2. Buspirona (30-60 mg/dia) ou alprazolam (0,5-2 mg/dia) se anorgasmia por ansiedade
- 3. Amantadina ou ciproeptadina (uso sob demanda) se anorgasmia induzida por ISRS
- 4. Psicoterapia/terapia sexual/terapia de casal para compreensão/reestruturação da competência sexual

DISFUNÇÕES SEXUAIS FEMININAS 72,73,75-72,76,84-87

Desejo sexual hipoativo e/ou inibição da excitação

- 1. Se devidos à depressão
- Administrar, sempre que possível, antidepressivo de menor prejuízo à função sexual (p. ex., bupropiona, mirtazapina, agomelatina)
 Se necessário, acrescentar "antídotos", caso o tratamento de eleição seja com ISRS:
- Bupropiona (150-300 mg/dia)*
- Buspirona (30-60 mg/dia)
- Mirtazapina (15-45 mg/dia)
- Trazodona (200-400 mg/dia)
- * Não indicada se houver histórico de anorexia, bulimia, antecedentes de convulsão, inquietação, insônia, abuso de álcool ou uso de drogas ilícitas
- Adequação da dose do antidepressivo utilizado (quando possível) ou troca por outro com menor efeito negativo sobre a libido
- 2. Terapia androgênica criteriosa pode ser indicada para mulheres na pós-menopausa, ooforectomizadas bilateralmente, em rádio ou quimioterapia e sob tratamento estrogênico, desde que não haja contraindicação (câncer de mama ou de útero, síndrome do ovário policístico, níveis baixos de estrógeno, dislipidemia, insuficiência hepática, acne ou hirsutismo grave)

Preparações utilizad	las na terapia androgé	enica feminina (adap	tada de Fernandes et al., 20126)
Fármaco	Via de administração	Dose	Características
Metiltestosterona	Oral	1,25-2,5 mg	Uso diário; meia-vida curta; potencial de hepatotoxicidade; níveis suprafisiológicos de testosterona após absorção
Gel/adesivo de testosterona	Transdérmica	1,25-2,5 mg 150-300 mcg	Uso diário; meia-vida variável com o tipo de preparação; farmacocinética mais favorável; melhor perfil metabólico; ajuste de dose; preparação preferencial

3. Flibanserina – 100 mg/dia ao deitar; indicada para mulher pré-menopausada, com desejo sexual hipoativo não causado por condições orgânicas ou psiquiátricas, uso de medicamentos que interfiram com a libido ou conflitos no relacionamento. Aprovada pelo FDA; não disponível no Brasil

Psicoterapia/terapia sexual/terapia de casal – em casos de disfunção psicogênica ou mista (orgânica com repercussão psicogênica)

Impulso sexual excessivo

- 1. Antidepressivos ISRS (com impacto negativo sobre a função sexual) fluoxetina, sertralina, paroxetina, p. ex.
- 2. Estabilizadores do humor topiramato (25-200 mg/dia) ou lamotrigina (200-400 mg/dia)
- 3. ISRS associado ao estabilizador do humor
- 4. Naltrexona (50-150 mg/dia) associada ao ISRS ou estabilizador do humor
- Psicoterapia/terapia sexual/terapia de casal para reestruturação da conduta sexual

(continue)

Quadro 4. Esquemas de tratamento das disfunções sexuais (continuação)

DISFUNÇÕES SEXUAIS FEMININAS72,73,75-77,79,84-67

Anorgasmia

- 1. Antidepressivo se anorgasmia por depressão (p. ex., bupropiona), dose variável que não interfira negativamente na função sexual
- 2. Buspirona (30-60 mg/dia) ou alprazolam (0,5-2 mg/dia) se anorgasmia por ansiedade
- 3. Psicoterapia/terapia sexual/terapia de casal para compreensão/reestruturação da competência sexual

Dispareunia (dor genitopélvica/penetração) e dificuldade de lubrificação

- Antidepressivo em baixas doses e que não interfira negativamente na função sexual (indicado para redução de dor neuropática)
- 2. Gel hidrossolúvel se lubrificação diminuída
- 3. Cremes de estrógeno (uso tópico) contra atrofia e falta de lubrificação vaginal
- 4. Tibolona melhora lubrificação de mulheres na pós-menopausa
- 5. Inibidor da PDE-5 aumenta resposta congestiva, mas com efeito "irregular" sobre a excitação
- 6. Fisioterapia específica para o assoalho pélvico e os genitais
- Psicoterapia/terapia sexual/terapia de casal em casos de disfunção psicogênica ou mista (orgânica com repercussão psicogênica)

Vaginismo (dor genitopélvica/penetração)

- 1. Fisioterapia específica para o assoalho pélvico e os genitais
- 2. Ansiolítico dose variável, conforme o caso
- 3. Gel hidrossolúvel melhora a lubrificação
- Psicoterapia/terapia sexual/terapia de casal conforme o caso

com a suspensão do hormônio. O risco cardiovascular representa a maior limitação ao uso de androgênios em mulheres⁷⁴.

A tibolona é um esteroide sintético com propriedades estrogênicas, androgênicas e progestagênicas, cujo efeito androgênico aumenta a biodisponibilidade de testosterona, sem apresentar virilização. Alivia sintomas climatéricos em mulheres na pós-menopausa, previne a atrofia genital e a osteoporose, além de exercer efeito positivo sobre o humor. Têm sido reportadas melhora da libido e do bem-estar, maior receptividade e prazer sexual⁷⁵.

A flibanserina é um novo fármaco não hormonal com ação no sistema nervoso central, agonista sobre os receptores 5-HT_{1A} e antagonista sobre os receptores 5-HT_{2A}. A ligação a esses receptores, em áreas seletivas do cérebro, influencia os neurotransmissores dopamina, noradrenalina e serotonina, os quais participam do ciclo de resposta sexual. Ao modular estes neurotransmissores, a flibanserina ajuda a restaurar o equilíbrio entre fatores inibitórios e excitatórios, favorecendo o desejo sexual. Está indicada para mulheres na pré-menopausa, com desejo sexual hipoativo não causado por condições físicas ou psiquiátricas, pelo uso de medicamentos que interfiram com a libido ou por conflitos no relacionamento⁷⁶. Ainda indisponível no Brasil, foi aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA), em agosto de 2015.

A disponibilidade de medicamentos de eficácia comprovada ou promissora para o tratamento das disfunções sexuais não diminui a importância das técnicas psicoterápicas para esse fim. As psicoterapias são indicadas para as disfunções sexuais com componente psicogênico (primário ou deflagrado em decorrência de disfunção de origem orgânica) e podem ser aplicadas em combinação com a farmacoterapia⁷⁷. Além de propiciar a compreensão do contexto no qual a disfunção se origina e se desenvolve, a abordagem psicoterápica aplica, com frequência, técnicas cognitivas e comportamentais, para a psicoeducação e a diminuição dos níveis de ansiedade de desempenho, resgatando a função e a satisfação sexual⁷⁸ (Figura 6).

Quanto mais precoce incidir o bloqueio no ciclo da resposta sexual, mais reservado será o prognóstico das disfunções sexuais. Desse modo, o tratamento de desejo hipoativo costuma ser mais complexo e prolongado do que o de anorgasmia. Enquanto o primeiro demanda elucidação da causa e, muitas vezes, tratamento multidisciplinar, o segundo pode requerer apenas uma orientação do casal.

O prognóstico pode tornar-se mais reservado quando houver disfunção em ambos os parceiros, assim como quando a disfunção for primária (ao longo da vida), com vários anos de evolução sem tratamento, e houver comorbidade, conflitos conjugais e/ou má qualidade de vida da(o) paciente e/ou de seu (sua) parceiro(a).

Os esquemas no Quadro 4 detalham os tratamentos descritos para disfunções sexuais.

Transtornos da preferência sexual (transtornos parafílicos)

O tratamento baseia-se em psicoterapia (para a identificação dos elementos associados ao transtorno parafílico e o desenvolvimento de alternativas mais adequadas de relacionamento sexual) e medicamentos (que inibem a libido, auxiliando no controle da atividade sexual desviante, enquanto é criada uma nova alternativa sexual). No Brasil, a medicação utilizada nesses casos são os antidepressivos (p. ex., 80 mg de fluoxetina/dia) e, com menos frequência, os antipsicóticos. Há países (Estados Unidos, Inglaterra, Alemanha) que adotam, também, substâncias antiandrogênicas, como o acetato de ciproterona e o acetato de medroxiprogesterona⁸⁸. Esse procedimento não está autorizado no Brasil.

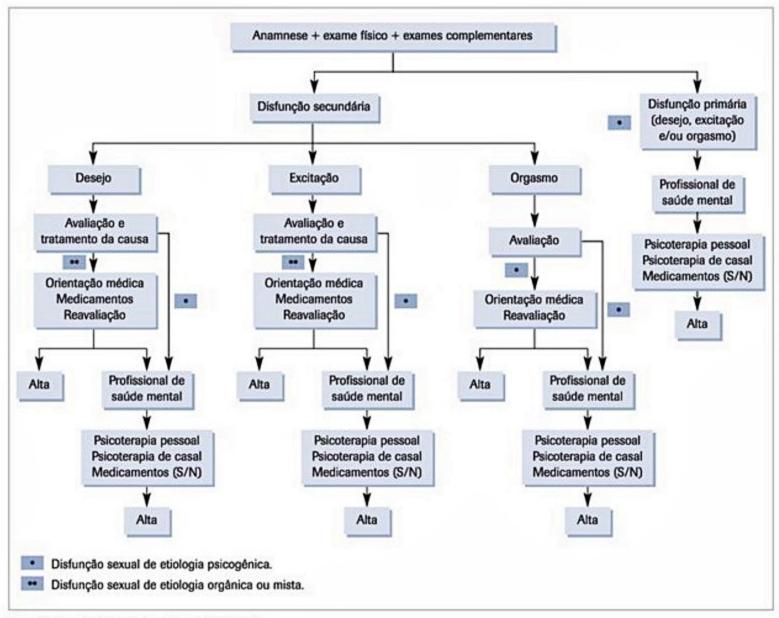


Figura 6. Tratamento das disfunções sexuais. Adaptado de Abdo et al., 2003⁷⁶.

A avaliação da motivação do paciente, antes do início do tratamento, é essencial para uma estimativa dos resultados possíveis. Esses resultados são precários se o paciente estiver pouco motivado. Também é importante fazer o acompanhamento no longo prazo, até que o parafilico atinja, pelo menos, a quinta década da vida, quando a frequência desse tipo de comportamento costuma recrudescer⁸⁹.

O prognóstico é pior quando a manifestação parafílica é precoce, a frequência de atos sexuais é alta e não há sentimento de culpa, atração não parafílica nem discernimento entre o que é adequado e o que não é; a personalidade é imatura ou doente; há uso concomitante de drogas e múltiplos transtornos parafílicos associados^{88,89}.

Transtornos da identidade sexual (disforia de gênero)

Desde 1997, a cirurgia de redesignação sexual (mudança de sexo ou transgenitalização, para transexuais) foi normatizada pela resolução nº 1.482/97 do Conselho Federal de Medicina⁹⁰. O procedimento envolve equipe multidisciplinar (psiquiatra, endocrinologista, cirurgião, psicólogo, assistente social), para formulação diagnóstica, avaliação psiquiátrica, apoio psicológico e psicoterápico, administração/correção do uso de hormônios, avaliação de condições familiares e sociais, preparação para a cirurgia, ato cirúrgico e acompanhamento pós-operatório (de curto e longo prazos). Essa autorização, em caráter experimental, foi dirigida aos hospitais universitários ou públicos com tradição de pesquisa e inaugurou um novo campo de interesse assistencial e científico para uma população até então pouco assistida. Desde 2002, esses procedimentos estão também autorizados para clínicas privadas, no caso de cirurgias em indivíduos do gênero masculino que desejem redesignação para o feminino⁹¹.

Prevenção

Disfunções sexuais

A saúde sexual se sustenta sobre dois grandes pilares: educação e cuidados com a saúde geral.

A educação combate mitos, tabus, preconceitos e equívocos, os quais, sabidamente, prejudicam a vida sexual, assim como a busca por solução das falhas de desempenho ou da insatisfação com o relacionamento. A educação precária, por seu turno, reforça falsos conceitos e retarda a procura por tratamento, face ao constrangimento e/ou à falta de informação.

Além disso, a educação precária dificulta o acesso à saúde. Com efeito, bons hábitos de vida (alimentação balanceada, exercícios físicos, administração do estresse, evitação do tabagismo, do uso de drogas e do consumo excessivo de álcool) protegem o organismo contra a síndrome metabólica e, como consequência, contra as doenças do endotélio que comprometem a ereção peniana do homem e a lubrificação da vagina da mulher, levando às disfunções sexuais, muitas vezes antes até das outras manifestações da referida síndrome.

Vale lembrar que, além da prevenção, o diagnóstico e a instituição precoce do tratamento também beneficiam sobremaneira o(a) paciente e a(o) parceira(o).

Transtornos da preferência sexual (transtornos parafílicos)

No caso dos transtornos da preferência, com causa(s) desconhecida(s), o diagnóstico precoce é um benefício indiscutível e, dependendo do tipo de transtorno parafílico (p. ex., pedofilia), evita desdobramentos e consequências profundamente danosas às parcerias (crianças) e à sociedade.

A prevenção dos atos de pedofilia depende de ações mais corajosas, entre as quais campanhas informativas, associadas ao maior controle e aos exames psiquiátricos periódicos e de rotina em funcionários de creches, escolas, academias, acampamentos e clubes infantis. Alerta aos pais e educadores para suspeitos e maior participação na escolha das atividades e companhias dos filhos/ alunos é essencial.

Às famílias de pedófilos, deve-se orientar, para maior responsabilidade, sobre o encaminhamento e a evolução do tratamento do paciente. Um maior envolvimento dos familiares com o problema pode evitar consequências mais sérias, inclusive de ordem judicial.

Transtornos da identidade sexual (disforia de gênero)

Quanto à disforia de gênero, a prevenção também é uma utopia, visto que a etiologia dessa condição está em fase de especulação. Cada vez mais, entretanto, a corrente que defende o diagnóstico e a intervenção precoces é fortalecida, no sentido de ajustar o mais cedo possível o paciente a uma vida mais compatibilizada e satisfatória, evitando dificuldades de ajustamento psíquico e físico.

Aos familiares dos transexuais, deve-se oferecer esclarecimento médico a respeito da característica da irredutibilidade do desejo de mudança de sexo, para que esses familiares estejam mais orientados e aptos a lidar com essa questão que os acompanhará por toda a vida.

Estudos realizados no Brasil

Os estudos que resultaram na elaboração e validação do QS-M⁶⁸ e do QS-F⁶⁹ apresentados neste capítulo, na seção "Aspectos clínicos e diagnósticos", também repercutiram em publicação internacional⁶⁷.

Outras pesquisas que merecem destaque são as seguintes:

- Estudo do Comportamento Sexual do Brasileiro (ECOS): desenvolvido em 2000, acumulou uma amostra de quase 3.000 participantes, angariando dados epidemiológicos inéditos a respeito do comportamento sexual no Brasil, assim como publicação em revistas nacionais e internacionais^{92,93}.
- Estudo da Vida Sexual do Brasileiro (EVSB): desenvolvido em 2002-2003, com amostra de mais de 7.000 participantes e 87 itens pesquisados, deu origem a três livros^{18,95,95} e vários artigos^{23,96-100}.
- Estudo Populacional do Envelhecimento no Brasil (EPE): desenvolvido em 2006, com amostra superior a 10.000 participantes acima de 40 anos. Saúde geral, saúde urológica, saúde sexual e qualidade de vida no envelhecimento foram os temas investigados. O estudo deu origem a um livro¹⁰¹ e dois artigos^{102,103}.
- Estudo Sexual satisfaction among patients with erectile dysfunction treated with counseling, sildenafil, or both¹⁰⁴, que comparou a eficácia de três abordagens terapêuticas para a disfunção erétil.
- Estudo Mosaico Brasil, que abrangeu 10 capitais brasileiras, avaliando semelhanças e diferenças regionais no comportamento sexual e afetivo de mais de 8.200 participantes^{105,106}.

Considerações finais

A medicina sexual despontou como uma nova área do conhecimento médico que se ocupa do diagnóstico, do tratamento e da prevenção das disfunções sexuais (masculinas e femininas), dos transtornos parafilicos e da disforia de gênero, verdadeiros problemas de saúde pública, seja pela alta prevalência seja pelo número de pessoas envolvidas com o distúrbio do paciente.

Com a pesquisa de novos procedimentos médicos, capazes de identificar e minimizar o sofrimento causado pelas dificuldades sexuais, beneficiam-se o portador da doença, a(o) parceira(o) e a sociedade.

Nos últimos anos, os tratamentos médicos das disfunções sexuais vêm ganhando novas alternativas, desde medicamentos por via oral até agentes de uso tópico e cirurgias, além das psicoterapias focais, de curta duração.

Atualmente, os transtornos parafilicos são tratados basicamente com antidepressivos (para diminuir o apetite sexual) e psicoterapia (para reconduzir o interesse sexual a um padrão adequado). O paciente parafilico, en-

tretanto, exige acompanhamento por tempo indeterminado e consultas psiquiátricas frequentes.

A disforia de gênero tem relevância médica no Brasil, desde 1997, quando o Conselho Federal de Medicina normatizou o procedimento de "redesignação" sexual. Esse procedimento requer equipe multidisciplinar treinada, para garantir o diagnóstico seguro e todo o acompanhamento necessário (pré e pós-operatório).

Esses avanços médicos trazem novas oportunidades de desempenho e satisfação sexual aos pacientes e estimulam os pesquisadores na busca de opções terapêuticas cada vez mais efetivas e de elucidação etiológica dos diferentes transtornos da sexualidade. O tratamento e a evolução satisfatória desses transtornos exigem da medicina o mais desafiador modelo: a multidisciplinaridade.

Referências bibliográficas

- Foucault M. História da sexualidade III: o cuidado de si. Rio de Janeiro: Graal, 1985.
- Ramadam ZB, Abdo CHN. Sexualidade tràmites, percalços e desvarios. In: Abdo CHN, editor. Sexualidade humana e seus transtornos. 5th ed. São Paulo: Leitura Médica, 2014; pp.17-28.
- Freud S. Desarrollo de la libido y organizaciones sociales. In: Freud S. Obras completas. 3rd ed. Madrid: Biblioteca Nueva, 1973. v. 2.
- Kinsey AS, Pomeroy WB, Martin CR. Sexual behavior in the human male. Philadelphia: WB Saunders, 1948.
- Kinsey AS, Martin CR, Gebbard PH. Sexual behavior in the human female. Philadelphia: WB Saunders, 1954.
- Masters WH, Johnson VE. Human sexual response. Boston: Little, Brown and Co., 1966.
- Kaplan HS. The new sex therapy. New York, NY: Brunner-Mazel, 1974.
- Associação Psiquiátrica Americana (APA). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-IV-TR). 4th ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.
- Basson R. Human sex response cycles. J Sex Marital Ther. 2001;27:33-43.
- Basson R. The female sexual response: a different model. J Sex Marital Ther. 2000;26(1):51-65.
- Basson R. Are our definitions of women's desire, arousal and sexual pain disorders too broad and our definition of orgasmic disorder too narrow? J Sex Marital Ther. 2002;28(4):289-300.
- Basson R. Women's sexual dysfunction: revised and expanded definitions. CMAJ. 2005;172(10):1327-33.
- Associação Psiquiátrica Americana (APA). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5th ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1987
- Organização Mundial de Saúde (OMS). Manual da classificação estatística internacional de doenças, lesões e causas de óbito. Brasília: Independência, 1975.
- Organização Mundial da Saúde (OMS). Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.
- Abdo CHN, Homossexualidade: do conceito ao tratamento. In: Abdo CHN (Ed.).
 Sexualidade humana e seus transtornos. 5. ed. atualizada e ampliada. São Paulo: Leitura Médica, 2014; p. 297-322.
- 18. Abdo CHN. Descobrimento sexual do Brasil. São Paulo: Summus, 2004.
- Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Ginge C, Moreira E, Wang T. Sexual problems among women and men aged 40-80 years: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. Int J Impot Res. 2005;17(1):39-57.
- Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. J Urol. 2000;163:460-3.
- Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA. 1999;281:537-44.
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol. 1994;151(1):54-61.
- Abdo CH, Oliveira Jr WM, Scanavino MT, Martins FG. Disfunção erétil resultados do Estudo da Vida Sexual do Brasileiro. Rev Assoc Med Bras. 2006;(52)6:424-9.
- Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. J Urol. 2002;168(6):2359-67.
- Corona G, Petrone L, Mannucci E, Jannini EA, Mansani R, Magini A, Giommi R, Forti G, Maggi M. Psycho-biological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions. Eur Urol. 2004;46(5):615-22.

- Sociedade Brasileira de Urologia (SBU). II Consenso Brasileiro de Disfunção Erétil. São Paulo: BG Cultural, 2002. pp.14-26.
- Bancroft J. Human sexuality and its problems. New York: Churchill Livingstone, 1989.
- Kafka MP, Prentky RA. Fluoxetine treatment of nonparaphilic sexual addictions and paraphilias in men. J Clin Psychiatry. 1992;(53):351-8.
- Heidler S, Temml C, Broessner C, Mock K, Rauchenwald M, Madersbacher S et al. Is the metabolic syndrome an independent risk factor for erectile dysfunction? J Urol. 2007;177(2):651-4.
- Clayton AH, Balon R. The impact of mental illness and psychotropic medications on sexual functioning: the evidence and management. J Sex Med. 2009;6(5):1200-11.
- Balercia G, Boscaro M, Lombardo F, Carosa E, Lenzi A, Jannini EA. Sexual symptoms in endocrine diseases: psychosomatic perspectives. Psychother Psychosom. 2007;76(3):134-40.
- 32. Drugs that cause sexual dysfunction: an update. Med Lett Drugs Ther. 1992;34:73-
- Stadler TH, Bader M, Ückert S, Staehler M, Becker A, Stief CG. Adverse effects of drug therapies on male and female sexual function. World J Urol. 2006;24(6):623-
- Stahl SM. The psychopharmacology of sex, part 2: effects of drugs and disease on the 3 phases of human sexual response. J Clin Psychiatry. 2001;62(3):147-8.
- Krueger RB, Kaplan MS. The paraphilic and hypersexual disorders: an overview. J Psychiatr Pract. 2001;7(6):391-403.
- Freud S. Tres ensayos para una teoría sexual. In: Freud S. Obras completas. 3. ed. Madrid: Biblioteca Nueva, 1973. v. 2.
- 37. Klein M. El psicoanálisis de niños. Buenos Aires: Hormé, 1964.
- Gillespie WH. The general theory of sexual perversion. Int J Psychoanal. 1956;37(4-5):396-403.
- Cohen LJ, Nikiforov K, Gans S, Poznansky O, McGeoch P, Weaver C et al. Heterosexual male perpetrators of childhood sexual abuse: a preliminary neuropsychiatric model. Psychiatr Q. 2002;73:313-36.
- Noll JG, Trickett PK, Putnam FW. A prospective investigation of the impact of childhood sexual abuse on the development of sexuality. J Consuly Clin Psychol. 2003;71(3):575-86.
- Abel GG, Osborn C. The paraphilias. In: Gelder MC, Lopez-Ibor JJ, Andreasen NC (Eds.). New Oxford textbook of psychiatry. New York: Oxford University Press, 2000. pp. 897-913.
- Green R. Family co-occurrence of "gender-dysphoria": ten sibling or parente child pairs. Arch Sex Behav. 2000;29(5):499-507.
- Corsello SM, Di Donna V, Senes P, Luotto V, Ricciato MP, Paragliola RM, et al. Biological aspects of gender disorders. Minerva Endocrinol. 2011;36(4):325-39.
- Ovesey L, Person ES. Gender identity and sexual psychopathology in men: a psychodynamic analysis of homosexuality, transsexualism, and transvestism (1973).
 In: Person ES. The sexual century. New York: Yale University Press, 1999. pp.91-109.
- Oppenheimer A. The wish for a sex change: a challenge to psychoanalysis? Int J Psychoanal. 1991;72(2):221-31.
- Michel A, Mormont C, Legros JJ. A psycho-endocrinological overview of transsexualism. Eur J Endocrinol. 2001;145(4):365-76.
- Socarides CW. A psychoanalytic study of the desire for sexual transformation ('transsexualism'): the plaster-of-paris man. Int J Psychoanal. 1970;51(3):341-9.
- Volkan VD, Masri A. The development of female transsexualism. Am J Psychother. 1989;43(1):92-107.
- Basson R, Althof S, Davis S, Fugl-Meyer K, Goldstein I, Leiblum S, et al. Summary of the recommendations on women's sexual dysfunctions. In: Lue TF, Basson R, Rosen R, Giuliano F, Khoury S, Montorsi F (Eds.). Sexual medicine: sexual dysfunctions in men and women. Paris: Health Publications, 2004. pp.975-90.
- Courtois F, Carrier S, Charvier K, Guertin PA, Journel NM. The control of male sexual responses. Curr Pharm Des. 2013;19(24):4341-56.
- Argiolas A, Melis MR. The neurophysiology of the sexual cycle. J Endocrinol Invest. 2003;26(3 Suppl):20-2.
- Sociedad Latinoamericana para el Estudio de la Impotencia y Sexualidad (SLAIS).
 Consenso Latino-Americano de Disfunção Erétil. São Paulo: BG Cultural, 2003.
- Basson R. Women's sexual desire disordered or misunderstood? J Sex Marital Ther. 2002;28:17-28.
- Clayton AH. Sexual function and dysfunction in women. Psychiatr Clin North Am. 2003;26:673-82.
- Bachmann GA, Leiblum SR. The impact of hormones on menopausal sexuality: a literature review. Menopause. 2004;11(1):120-30.
- Munarriz R, Kim NN, Goldstein I, Traish AM. Biology of female sexual function. Urol Clin North Am. 2002;29:685-93.
 Sarrel PM. Sexuality in the middle years. Obstet Gynecol Clin North Am.
- 1987;14:49-62.
- DeCherney AH. Hormone receptors and sexuality in the human female. J Women's Health Gend Based Med. 2000;9(Suppl):9-13.
- Rubio-Aurioles E, Bivalacqua TJ. Standard operational procedures for low sexual desire in men. J Sex Med. 2013;10(1):94-107.
- Burnett AL. Novel nitric oxide signaling mechanisms regulate the erectile response. Int J Impot Res. 2004;16:S15-S19.
 Wyllie MG. The underlying pathophysiology and causes of erectile dysfunction.
- Clin Cornerstone. 2005;7(1):19-27.

 22. Basson R. Recent advances in women's sexual function and dysfunction. Meno-
- Basson R. Recent advances in women's sexual function and dysfunction. Menopause. 2004;11(6 Pt 2):714-25.

- Van Lunsen RH, Laan E. Genital vascular responsiveness and sexual feelings in midlife women: psychophysiologic, brain, and genital imaging studies. Menopause. 2004;11(6 Pt 2):741-8.
- Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S, Dennerstein L, et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. Fertil Steril. 2002;77(4):660-5.
- Mooradian AD, Korenman SG. Management of the cardinal features of andropause. Am J Ther. 2006;13(2):145-60.
- 66. Sociedade Brasileira de Urologia. Diretrizes em DAEM. Rio de Janeiro: SBU, 2012.
- Abdo CH. The male sexual quotient: a brief, self-administered questionnaire to assess male sexual satisfaction. J Sex Med. 2007;4:382-9.
- Abdo CHN. Elaboração e validação do quociente sexual: versão masculina, uma escala para avaliar a função sexual do homem. Rev Bras Med. 2006;63(1-2):42-6.
- Abdo CHN. Elaboração e validação do quociente sexual: versão feminina, uma escala para avaliar a função sexual da mulher. Rev Bras Med. 2006;63(9):477-82.
- Clayton AH, Padko JF, Croft HA, Montano CB, Leadbetter RA, Bolden-Watson C et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. J Clin Psychiatry. 2002;63:357-66.
- Segraves RT, Clayton A, Croft H, Wolf A, Warnock J. Bupropion sustained release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. J Clin Psychopharmacol. 2004;24:339-42.
- Wender MC, Pompei LM, Fernandes CE. Consenso brasileiro de terapêutica hormonal da menopausa – Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC). São Paulo: Leitura Médica, 2014.
- Wierman ME, Arlt W, Basson R, Davis SR, Miller KK, Murad MH, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(10):3489-510.
- Leão LMC, Duarte MPC, Farias MLF. Insuficiência androgênica na mulher e potenciais riscos de reposição terapêutica. Arq Bras Endocrinol Metab. 2005;(49)2:205-16.
- Castelo-Branco C, Vicente JJ, Figueras F, Sanjuan A, Martínez de Osaba MJ, Casals E, et al. Comparative effects of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women. Maturitas. 2000;34:161-8.
- Stahl SM, Sommer B, Allers KA. Multifunctional pharmacology of flibanserin: possible mechanism of therapeutic action in hypoactive sexual desire disorder. J Sex Med. 2011;8(1):15-27.
- Abdo CHN. Terapia para disfunções sexuais. In: Abdo CHN (Ed.). Sexualidade humana e seus transtornos. 5th ed. São Paulo: Leitura Médica, 2014. pp.337-52.
- Abdo CHN, Rubio-Aurioles E, Kusnetzov JC. Disfunção erétil e distúrbios da ejaculação. In: Slais (org.) Consenso Latino-Americano de Disfunção Erétil. São Paulo: BG Cultural, 2003.
- Goodman A. Sexual addiction: Nosology, diagnosis, etiology, and treatment. In: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG. Substance abuse. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. pp.505-39.
- Taylor MJ, Rudkin L, Bullemor-Day P, Lubin J, Chukwujekwu C, Hawton K. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31;5:CD003382.
- McMahon CG, Rowland DL, Abdo CHN, Chen J, Jannini E, Waldinger MD. Disorders of orgasm and ejaculation in men. In: Sexual medicine: sexual dysfunctions in men and women. Paris: Health Publications, 2010. pp.825-99.
- Montorsi F, Adaikan G, Becher E, Giuliano F, Khoury S, Lue TF, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. J Sex Med. 2010;7(11):3572-88.
- Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect
 of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med.
 2011;171(20):1797-803.
- Safarinejad MR, Hosseini SY, Asgari MA, Dadkhah F, Taghva A. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of bupropion for treating hypoactive sexual desire disorder in ovulating women. BJU Int. 2010;106(6):832-9.
- Basson R, Wierman ME, van Lankveld J, Brotto L. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in women. J Sex Med. 2010;7(1 Pt 2):314-26.

- Fernandes CE, Strufaldi R, Steiner ML, Pompei LM. Uso de andrógenos em mulheres. In: Clapauch R. Endocrinologia feminina e andrologia. São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2012. pp.347-59.
- Clayton AH, Warnock JK, Kornstein SG, Pinkerton R, Sheldon-Keller A, McGarvey FL. A placebo-controlled trial of bupropion SR as an antidote for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. J Clin Psychiatry. 2004;65:62-7.
- Thibaut F, De La Barra F, Gordon H, Cosyns P, Bradford JM; WFSBP Task Force on Sexual Disorders. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of paraphilias. World J Biol Psychiatry. 2010;11(4):604-55.
- Fedoroff JP. Treatment of paraphilic sexual disorders. In: Rowland DL, Incrocci L. Handbook of sexual and gender identity disorders. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, 2008. pp.563-86.
- Conselho Federal de Medicina 1482/97. Autoriza, a título experimental, a realização de cirurgia de transgenitalização do tipo neocolpovulvoplastia, neofaloplastia e ou procedimentos complementares sobre gônadas e caracteres sexuais secundários como tratamento dos casos de transexualismo. Diário Oficial da União 1997; 19 set.
- Conselho Federal de Medicina 1652/02. Dispõe sobre a cirurgia de transgenitalização e revoga a Resolução CFM 1482/97. Diário Oficial da União 2002; 2 dez.
- Abdo CHN, Oliveira Jr WM, Moreira ED, Fittipaldi JAS. Perfil sexual da população brasileira: resultados do Estudo do Comportamento Sexual (ECOS) do Brasileiro. Rev Bras Med. 2002;59(4):250-7.
- Abdo CH, Oliveira Jr WM, Moreira Jr ED, Fittipaldi JA. Prevalence of sexual dysfunctions and correlated conditions in a sample of Brazilian women: results of the Brazilian Study of Sexual Behavior (BSSB). Int J Impot Res. 2004;16(2):160-6.
- 94. Abdo CHN. Estudo da vida sexual do brasileiro. São Paulo: Bregantini, 2004.
- Abdo CHN. Sexo pode ser: menos mito e mais verdade. São Paulo: Prestígio, 2006.
- Abdo CH, Oliveira Jr WM, Moreira Jr ED, Afif-Abdo J, Fittipaldi JA. The impact
 of psychosocial factors on the risk of erectile dysfunction and inhibition of sexual desire in a sample of the Brazilian population. São Paulo Med J. 2005;123(1):11-
- Abdo CH, Valadares AL, Oliveira WM Jr, Scanavino MT, Afif-Abdo J. Hypoactive sexual desire disorder in a population-based study of Brazilian women: associated factors classified according to their importance. Menopause. 2010;17(6):1114-21.
- Oliveira Júnior WM, Abdo CH. Unconventional sexual behaviors and their associations with physical, mental and sexual health parameters: a study in 18 large Brazilian cities. Rev Bras Psiquiatr. 2010;32(3):264-74.
- Tubino Scanavino Md, Abdo CH. Sexual dysfunctions among people living with AIDS in Brazil. Clinics (Sao Paulo). 2010;65(5):511-9.
- Martins FG, Abdo CH. Erectile dysfunction and correlated factors in Brazilian men aged 18-40 years. J Sex Med. 2010;7(6):2166-73.
- Abdo CH. Estudo Populacional do Envelhecimento no Brasil: resultados masculinos. São Paulo: Segmento Farma, 2009.
- Abdo CHN, Afif-Abdo J. Estudo populacional do envelhecimento (EPE): primeiros resultados masculinos. Rev Bras Med. 2007;64(8):379-83.
- Abdo CH, Afif-Abdo J. Brazilian aging male population study. J Sex Med.
- 2008;5(Suppl 2):89.
 104. Abdo CH, Afif-Abdo J, Otani F, Machado AC. Sexual satisfaction among patients with erectile dysfunction treated with counseling, sildenafil, or both. J Sex
- Med. 2008;5:1720-6.
 105. Abdo CH, Afif-Abdo J. Mosaic Brazil: an epidemiological survey shows differences in sexual behavior in a continental country with a contrasting culture. 3rd International Consultation on Sexual Medicine da International Consultation on Urological Diseases e International Society for Sexual Medicine. Book of Ab-
- stracts of 3rd International Consultation on Sexual Medicine, 2009. pp.32.
 106. Abdo CH, Afif-Abdo J. Affective and sexual profile: contrasts between genders and Brazilian regions. J Sex Med. 2010;7(Suppl 2):64-5.



Interconsulta Psiquiátrica no Hospital Geral

Luisa de Marillac Niro Terroni Bruno Pinatti Ferreira de Souza Eduardo de Castro Humes Renerio Fraguas Junior

SUMÁRIO

Introdução, 726

Escopo do capítulo, 726

Transtornos mentais orgânicos, 726

Depressão no hospital geral, 727

Transtomos mentais em cardiologia, 728

Depressão, 729

Transtorno de pánico, 730

Estresse, raiva e hostilidade, 730

Transtorno cognitivo, 730

Transtomos mentais em dermatologia, 730

Depressão, 730

Transtornos de ajustamento, 731

Transtomos mentais em endocrinologia, 731

Diabetes mellitus, 731

Síndrome de Cushing, 732

Hipotireoidismo e hipertireoidismo, 733

Transtorno cognitivo, 733

Epidemiologia e aspectos clínicos, 733

Transtornos mentais em ginecologia e obstetrícia, 733

Depressão durante a gestação, 733

Depressão pós-parto, 734

Psicose e transtorno bipolar na gestação e no pós-parto, 734

Transtomos mentais nas moléstias infecciosas, 735

Infecção por HIV, 735

Transtornos mentais em neurologia, 737

Acidente vascular cerebral, 737

Doença de Parkinson, 738

Transtornos mentais em reumatologia, 739

Lúpus eritematoso sistêmico, 739

Osteoartrite e artrite reumatoide, 740

Fibromialgia, 741

Considerações finais, 741

Referências bibliográficas, 741

Introdução

Interconsulta psiquiátrica é a área da psiquiatria que se dedica à sua interface com as demais especialidades médicas. A American Board of Psychiatry and Neurology reconhece a consultation-liaison psychiatry (psiquiatria de consultoria e ligação), por nós traduzida como interconsulta, uma subespecialidade psiquiátrica. Na literatura

internacional, a denominação psychosomatic medicine também é utilizada por alguns autores como equivalente a interconsulta. Os principais tópicos da interconsulta estão descritos no Quadro 1.

Escopo do capítulo

Os transtornos mentais orgânicos constituem um tópico central da interconsulta, portanto, descreveremos alguns aspectos sobre sua classificação e, em seguida, passaremos a descrever os transtornos mentais de acordo com as diversas áreas médicas. O tema é extenso; várias especialidades médicas e vários tópicos do Quadro 1 não puderam ser incluídos. Salientamos que tal seleção baseou-se na familiaridade clínica e científica dos autores.

Transtornos mentais orgânicos

Transtorno mental causado por uma condição médica geral

"Transtorno mental causado por uma condição médica" é a denominação utilizada pelo Manual de Diagnóstico e Estatística da Associação Psiquiátrica Americana, 5ª ed. (DSM-V)¹, e equivale ao que a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas de Saúde Relacionados, 10ª ed. (CID-10)², denomina "transtornos mentais orgânicos". Este grupo inclui as manifestações psiquiátricas causadas por uma alteração fisiológica de-

Quadro 1. Principais tópicos da interconsulta psiquiátrica

- Transtornos mentais causados por uma condição médica geral
- Transtomos mentais causados por substâncias
- · Fatores psicológicos influenciando condições médicas
- Uso de medicamentos em condições médicas
- Atenção ao paciente terminal
- Relação médico-paciente
- Interações medicamentosas
- Transtornos mentais em atenção primária
- Medicina reprodutiva
- Transtomos mentais associados a procedimentos médicos

corrente de alguma condição médica. Por exemplo, o transtorno depressivo devido à doença de Cushing (ou transtorno depressivo orgânico) é assim denominado pelo fato de a hipercortisolemia ser considerada fator etiológico do transtorno depressivo.

Transtornos cognitivos causados por uma condição médica geral

São considerados transtornos cognitivos aqueles que cursam com comprometimento da memória, linguagem, orientação, praxia e capacidade de julgamento. Além da presença do transtorno cognitivo, é necessário que se estabeleça uma relação causal entre a condição médica e o transtorno cognitivo. É um grupo grande e heterogêneo. Por exemplo, o transtorno cognitivo pode ser causado por hipotireoidismo, doença de Parkinson ou lúpus eritematoso sistêmico. O transtorno cognitivo associado a cada uma dessas condições pode apresentar distinta manifestação clínica e fisiopatologia. Os principais transtornos cognitivos são: demência, delirium, síndrome amnéstica e transtorno cognitivo leve (Quadro 2).

Transtornos sem comprometimento cognitivo significativo causados por uma condição médica

Além de comprometimento cognitivo, os transtornos causados por condições médicas podem apresentar diversas características clínicas (Quadro 2). Diferem em relação à nomenclatura do grupo – "transtornos mentais orgânicos" de acordo com a CID-10 e "transtornos causados por uma condição médica" de acordo com o DSM--V – e as duas classificações também apresentam diferenças em relação aos possíveis quadros clínicos.

A CID-10 inclui transtorno cognitivo leve orgânico, transtorno orgânico de labilidade emocional, transtorno do humor, alucinose orgânica e transtorno delirante orgânico na mesma categoria mais ampla, ou seja, "transtornos mentais orgânicos" (F06). Já o DSM-V inclui "transtorno psicótico devido a outra condição médica" no capítulo "espectro da esquizofrenia e outros transtornos psicóticos". Isso também ocorre em relação ao "transtorno depressivo devido a outra condição médica", que se encontra no capítulo "transtornos depressivos" e ao "transtorno bipolar e transtornos relacionados devido a outra condição medica" que está no capítulo "transtorno bipolar e transtornos relacionados".

Os transtornos mentais sem comprometimento cognitivo devidos a uma condição médica podem se apresentar em diversas formas clínicas. Por exemplo, os transtornos do humor podem ocorrer sob a forma depressiva, maníaca, bipolar ou mista; os transtornos psicóticos podem ocorrer nas formas esquizofreniforme, alucinose ou catatônica. Os transtornos devidos a uma condição médica podem ainda ocorrer sob a forma de transtornos de ansiedade e transtornos dissociativos (Quadro 2).

Transtornos induzidos por substâncias

Os transtornos induzidos por substâncias podem apresentar basicamente os mesmos quadros clínicos des-

Quadro 2. Exemplos de transtornos mentais orgânicos (devido a outra condição médica) baseados na CID-10 e DSM-V

DSM-V	CID-10	
Transtornos neurocognitivos	F00-03*	Demência
	F04*	Síndrome amnéstica orgânica
	F05*	Delirium
	F06.7*	Transtorno cognitivo leve
Transtorno psicótico devido a outra condição medica	F06.0*	Alucinose orgânica
	F06.1*	Transtorno catatônico orgânico
	F06.2*	Transtorno delirante orgânico
Transtorno bipolar e transtornos relacionados devido a outra condição medica	F06.30*	Transtorno maníaco orgânico
	F06.31*	Transtorno bipolar orgânico
	F06.33*	Transtorno afetivo misto orgânico
Transtorno depressivo devido a outra condição médica	F06.32*	Transtorno depressivo orgânico
Transtorno de ansiedade devido a outra condição médica	F06.4*	Transtorno orgânico de ansiedade
Outros transtomos	F06.5*	Transtorno dissociativo orgânico
	F06.6*	Transtorno de labilidade emocional orgânico
	F07.1*	Síndrome pós-encefalítica
	F07.2*	Síndrome pós-concussional
Transtornos relacionados a substancias e transtornos aditivos	F1x.0	Intoxicação aguda
	F1x.1	Uso nocivo
	F1x.2	Dependência
	F1x.3 ou F1x.4	Síndrome de abstinência
	F1x.5	Transtorno psicótico
	F1x.6	Síndrome amnéstica

critos para os transtornos causados por condições médicas. A CID-10 considera, conceitualmente, os transtornos induzidos por substâncias como orgânicos, mas os inclui formalmente no capítulo dos transtornos mentais induzidos por substâncias (Quadro 2).

Depressão no hospital geral

Segundo estudo realizado pelo Grupo de Interconsulta do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP³, as manifestações do espectro depressivo são as mais frequentes nos pacientes do hospital geral. Diante desse dado, destacamos algumas características dos transtornos depressivos na Tabela 1. Nesse estudo, utilizando a análise de regressão logística, os sintomas que mais explicavam a presen-

■ Tabela 1. Perfil da depressão no hospital geral considerando 293 pedidos de interconsulta atendidos pelo Grupo de Interconsulta do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP no ano de 1998

	N (%)	
Sexo	168 (57,5) Mulheres 124 (42,5) Homens	
Faixa etária	18-93 anos Média: 47,21 (dp: 18,05)	
Motivos do pedido (os mais frequentes)	Depressão Afastar transtorno psiquiátrico Presença de antecedente psiquiátrico	
Diagnósticos psiquiátricos	60 (44,12) Depressão maior 31 (22,79) Depressão menor 26 (11,3) Reação de ajustamento depressivo 26 (11,3) <i>Delirium</i> 19 (8,3) Depressão secundária 68 (29,6) Outros diagnósticos psiquiátricos	
Sintomas depressivos que mais explicaram a depressão	Pensamento de morte (OR = 20,6) Irritabilidade (OR = 4,5) Despertar precoce (OR =1 5,0) Perda de peso (OR = 8,1)	

ça de depressão foram irritabilidade, despertar precoce, pensamentos de morte e perda de peso. Os sintomas de fadiga e diminuição da concentração foram significativamente frequentes nos transtornos depressivos e também devem ser considerados importantes indicadores da presença de depressão. Entre os sintomas melancólicos, a falta de prazer (anedonia) por atividades habitualmente prazerosas foi o principal marcador para a depressão.

Além de conhecer as características psicopatológicas da depressão encontrada no hospital geral, o médico não deve considerar a depressão apenas como diagnóstico de exclusão. No Quadro 3, apresentamos os critérios diagnósticos da depressão segundo o DSM-V.

No Quadro 4, sintetizamos alguns aspectos que podem dificultar e outros que podem auxiliar a detecção da depressão no hospital geral⁴.

Transtornos mentais em cardiologia

Apresentamos, na Tabela 2, o perfil da interconsulta psiquiátrica em cardiologia realizado no período de 1984 até 1991 pelo Grupo de Interconsulta do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP5. Esse levantamento foi baseado na interconsulta sistemática realizada naquele período junto ao Instituto do Coração (InCor) do HCFMUSP. Chamamos a atenção para a significativa frequência de pedidos para pacientes no período pós-operatório e ausência de pedidos para avaliação de pacientes no pré-operatório. Embora esse contraste sugira a existência de uma morbidade psiquiátrica decorrente do procedimento cirúrgico, cabe ressaltar que em estudo posterior, prospectivo, com pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, a frequência de depressão no pré-operatório (20%) foi semelhante àquela encontrada no pós-operatório.

Quadro 3. Diagnóstico do episódio depressivo maior: critérios do DSM-V

Sintomas depressivos:

- 1. Humor deprimido
- Interesse ou prazer diminuídos
- Perda ou ganho significativo de peso ou diminuição ou aumento do apetite
- Insônia ou hipersônia
- 5. Agitação ou retardo psicomotor
- 6. Fadiga ou perda de energia
- 7. Sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada
- 8. Capacidade de pensar ou de concentração diminuídas ou indecisão
- 9. Pensamentos de morte, ideação suicida
- A. Cinco ou mais sintomas devem estar presentes por pelo menos 2 semanas, sendo que os sintomas 1 e/ou 2 são essenciais para indicar o diagnóstico.
- B. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.
- C. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substancia ou a outra condição médica.
- D. A ocorrência do episódio depressivo maior não é mais bem explicada por transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia com outra explicação e não especificados e outros transtornos psicóticos.
- E. Nunca houve um episódio maníaco ou um episódio hipomaníaco.

Quadro 4. Fatores que interferem na realização do diagnóstico da depressão no contexto médico

Dificultam o diagnóstico

- Semelhança entre os sintomas da depressão e sintomas de outras condições médicas.
- Presença de depressão leve e subsindrômica: mais difíceis de serem detectadas.
- Considerar sintomas depressivos como reações normais à condição médica.
- Presença de irritabilidade e não de tristeza.
- Lentidão psicomotora.

Considerar para o diagnóstico

- Fadiga, alteração do sono, do peso, do apetite e da psicomotricidade ajudam a corroborar o diagnóstico quando em excesso ou associados aos sintomas cognitivos e afetivos da depressão.
- Anedonia é um bom marcador da depressão.
- Despertar precoce, pensamento de morte, irritabilidade e perda de peso são marcadores da depressão.
- Emagrecimento, mesmo que possa também ser explicado por outras doenças, deve ser considerado como um possível indicador de depressão.

Sabe-se que até 65% dos pacientes pós-IAM apresentam sintomas depressivos?. A prevalência de episódio depressivo maior pós síndromes coronárias agudas varia de 15% a 23%, contrastando com uma prevalência de 5 a 9% na população geral. Evidências apontam que a depressão está associada a aumento de mortalidade e mor-

	N (%)
Sexo	65 (64,4) Homens 36 (35,6) Mulheres
Faixa etária	5 (4,9) Menos de 20 anos 54 (53,5) Entre 20 e 59 anos 35 (34,7) Mais de 60 anos
Motivos mais frequentes	31 (26,1) Depressão 24 (20,2) Confusão mental 11 (9,3) Agitação psicomotora 8 (6,7) Antecedentes psiquiátricos 45 (37,6) Outros
Diagnósticos clínicos*	18 (17,8) Pós IAM 16 (15,8) Pós CRM 12 (11,9) ICC 11 (10,9) CV 20 (19,8) Outros 16 (15,8) Informação não obtida 8 (8) Sem alteração psiquiátrica
Diagnósticos psiquiátricos	27 (26,7) Depressão maior 25 (25,7) <i>Delirium</i> 9 (9) Reações de ajustamento 24 (23) Outros 16 (16) Informação não obtida
Conduta	45 (40,8) Medicação 32 (29,1) Orientação 9 (8,2) Encaminhado à psicoterapia 5 (4,6) Encaminhado ao ambulatório de psiquiatria 1 (0,9) Internação na psiquiatria 18 (16,4) Informação não obtida

bidade em pacientes com doença coronariana⁹. Ainda, a presença de episódio depressivo maior, ou mesmo de sintomas depressivos mínimos, é um fator de risco para mortalidade após IAM independentemente da gravidade da doença cardíaca coronariana, do histórico cardiovascular prévio ou da função ventricular esquerda residual⁹⁻¹¹. O grande aumento na mortalidade após 7 anos de seguimento em pacientes pós-IAM que não apresentaram melhora significativa nos primeiros 6 meses do tratamento antidepressivo leva a concluir que, como a depressão persistente aumenta a mortalidade e diminui a adesão à medicação, os médicos precisam tratar agressivamente a depressão e ser diligente na promoção da adesão da terapêutica farmacológica cardiovascular¹².

Depressão

Epidemiologia

A prevalência de depressão no momento da avaliação em pacientes com doença coronariana é ao redor de 18% e, entre os pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio (IAM), no período posterior ao evento, em torno de 19%.

Aspectos clínicos e diagnósticos

A taxa de mortalidade 6 meses após o infarto é maior entre os deprimidos do que nos pacientes sem depressão. Entre outros fatores, essa maior mortalidade ocorre em função dos pacientes com depressão apresentarem redução da taxa de variabilidade da frequência cardíaca, aumento da agregação plaquetária, aumento dos níveis de marcadores inflamatórios de risco cardiovascular e redução da aderência a mudanças no estilo de vida e ao uso de medicações.

Tratamento

Até recentemente, poucos estudos haviam investigado a eficácia e o impacto do tratamento antidepressivo nestes pacientes. Em função do risco cardiovascular dos antidepressivos tricíclicos (ADT), pacientes com cardiopatia eram sistematicamente excluídos dos ensaios clínicos. Recentemente, grandes estudos têm investigado a eficácia de antidepressivos inibidores seletivos da recaptura da serotonina (ISRS) e/ou psicoterapia no tratamento da depressão em cardiopatas. O Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) estudou a eficácia de sertralina de modo duplo-cego comparado ao placebo em 369 pacientes com angina ou infarto do miocárdio. A sertralina mostrou ser superior ao placebo principalmente em pacientes com episódios prévios de depressão e com depressão mais grave. Embora o tratamento com os ISRS tenha sido associado a uma diminuição na taxa de agregação plaquetária e a um aumento na taxa de variabilidade de frequência cardíaca, o impacto do tratamento da depressão na diminuição do risco cardiovascular ainda não foi estabelecido. No SADHART, o tratamento com sertralina não evidenciou nenhum efeito nocivo para o sistema cardiovascular e, embora a incidência de eventos cardíacos adversos fosse maior no grupo que recebeu placebo (22,4 versus 14,5%), essa diferença não foi estatisticamente significativa (Quadro 5)13. O Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (EN-RICHD) comparou a terapia cognitiva comportamental, que poderia ser complementada com sertralina em casos mais graves, com o tratamento usual. A superioridade da terapia cognitiva comportamental em relação ao tratamento usual foi considerada modesta, respectivamente 57 e 47% de redução na escala de Hamilton para depressão (Quadro 5). À semelhança do SADHART, o ENRI-CHD não pôde demonstrar uma melhora do prognóstico com o tratamento adequado para a depressão. Em uma

Doença arterial	Depressão	Paroxetina: eficácia semelhante ao antidepressivo tricíclico e melhor tolerada ⁹⁰
		Sertralina: bem tolerada e superior ao placebo em pacientes com depressão grave ¹³
		Terapia cognitivo-comportamental: modesta superioridade em relação ao tratamento usual ^a

subanálise, entretanto, pacientes do ENRICHD que receberam o tratamento cognitivo comportamental e não melhoraram da depressão apresentaram maior taxa de mortalidade do que aqueles que melhoraram⁹.

Transtorno de pânico

Epidemiologia

Estudos demonstram que a prevalência do transtorno do pânico (TP) em pacientes sem alterações angiográficas ou cintilográficas fica entre 34 e 56%. O TP e a DAC também possuem uma intersecção quando analisamos os fatores de risco, para ambas encontramos hipertensão, hiperlipidemia e tabagismo.

Aspectos clínicos e diagnósticos

A sintomatologia do episódio de pânico pode levar o paciente a acreditar que está sofrendo um infarto do miocárdio. Embora a associação não seja tão bem estudada, como ocorre com a depressão, o aumento da variabilidade do intervalo QT também foi descrito em pacientes com transtorno de pânico. Não se deve descartar de modo precipitado a possibilidade de doença coronariana quando se faz o diagnóstico de transtorno de pânico. As duas condições podem estar presentes simultaneamente. Em um estudo populacional, pacientes com menos de 50 anos de idade com diagnóstico de TP ou AP tiveram uma chance significativamente maior de virem a ter o diagnóstico de DAC (HR 1,44, 95% CI 1,25-1,65) ou IAM (HR 1,38, 95% CI 1,06-1,79) no futuro, sendo o tempo médio entre os diagnósticos de aproximadamente 3 anos. Os pacientes com TP ou AP com mais de 50 anos também tiveram maior risco de virem a ter DAC (HR 1,11, 95% CI 1,03-1,20), mas não IAM (HR 0,92, 95% CI 0,82-1,03)14. Em um estudo semelhante, os pacientes com TP tiveram um risco maior de desenvolver DAC do que os controles (HR 1,87, 95% CI 1,80, 1,91) e o tempo médio entre os dois diagnósticos de foi de 1,5 ano15.

Estresse, raiva e hostilidade

Aspectos clínicos e diagnósticos

A ligação entre os fatores psicológicos e doenças cardiovasculares vai além de diagnósticos psiquiátricos bem estabelecidos, como transtorno depressivo maior, transtorno de ansiedade generalizada ou transtorno do pânico. A literatura descreve vários constructos mentais e comportamentais que não configuram nos sistemas classificatórios para operacionalização do diagnóstico, mas que apresentam algum grau de associação com a doença cardiovascular. Os constructos mais comuns neste contexto são: raiva, hostilidade, agressividade, emoção negativa, afetividade negativa, exaustão vital, personalidade tipo D e padrão de comportamento tipo A. Apesar de estudos estabelecerem associação entre estes constructos com morbidades cardiovasculares, resultados discrepantes demonstram controvérsia entre esta associação quanto a sua existência, natureza e magnitude.

A associação entre estilo de vida e doença cardíaca tem sido descrita desde o início do século XX e vem sendo confirmada por estudos mais recentes. O estresse, tanto associado a dificuldades econômicas como a problemas no trabalho, relaciona-se a um maior risco de eventos cardiovasculares. Algumas características de personalidade também foram associadas ao maior risco de doenca coronariana. Dentre essas, destacam-se a hostilidade e a raiva. Estudos mais recentes não confirmaram dados das décadas de 1960 e 1970 que indicavam uma associação entre morbidade cardiovascular e padrão A de comportamento (competitividade, sensação de urgência de tempo, realização de várias atividades simultaneamente). A hostilidade é caracterizada por uma disposição mais duradoura da personalidade e nem todos que apresentam episódios de raiva possuem características de hostilidade na personalidade. Outro conceito denominado estados psicológicos negativos propõe que cinco estados psicológicos são relevantes no que diz respeito ao impacto sobre o sistema cardiovascular: desesperança, pessimismo, ruminação, ansiedade, raiva e hostilidade.

Transtorno cognitivo

Epidemiologia

O comprometimento cognitivo tem sido descrito em aproximadamente 59% dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e em aproximadamente 35 a 50% dos pacientes com insuficiência cardíaca. Comprometimentos cognitivos mais graves como o delirium podem ocorrer em até 33,6% dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca.

Aspectos clínicos e diagnósticos

Vários estudos têm investigado fatores de risco para a ocorrência do delirium em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Os fatores de risco que têm sido citados na literatura são: tempo de circulação extracorpórea, idade avançada, hipoperfusão cerebral, complicações no pósoperatório e doença arterial intracraniana. Em estudo realizado no InCor com 220 pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio, os principais fatores de risco para o delirium foram: idade avançada, ureia sérica, índice cardiotorácico, hipertensão arterial, tabagismo, transfusão sanguínea durante a circulação extracorpórea, fibrilação atrial, pneumonia e balanço sanguíneo 16.

Em um estudo colaborativo do Instituto/Departamento de Psiquiatria com o InCor, o comprometimento cognitivo em pacientes com insuficiência cardíaca foi associado ao hipofluxo no córtex posterior direito do cíngulo e no precuneus¹⁷.

Transtornos mentais em dermatologia

Depressão

Epidemiologia

Depressão maior, presente no momento da avaliação, foi detectada em 9,6% dos pacientes com problemas dermatológicos. A prevalência de depressão, entretanto, pode variar de acordo com o problema dermatológico. Por exemplo, a depressão foi detectada em 22% dos pacientes com vitiligo e em 29% dos pacientes com psoríase.

Aspectos clínicos e diagnósticos

Na dermatite atópica, há uma relação entre a depressão e a gravidade do quadro dermatológico, além desses pacientes serem mais deprimidos do que controles normais. Também na psoríase, a depressão foi relacionada com a gravidade do quadro dermatológico. Entretanto, a gravidade da depressão e o risco de suicídio não estão sempre relacionados à gravidade do quadro dermatológico. Pacientes com rosácea apresentaram uma odds ratio de 4,81 (1,39-16,62) para a ocorrência de transtorno depressivo maior, de acordo com os dados do National Hospital Ambulatory Care Survey e National Ambulatory Medical Care Survey.

Tratamento

Não há, até o momento, muitos dados na literatura sobre o uso de antidepressivos nesses pacientes (Quadro 6). O efeito anti-histamínico dos antidepressivos tricíclicos (ADT) pode reduzir os sintomas de urticária e prurido. Os ISRS possuem um perfil de melhor tolerabilidade, no entanto, deve-se estar atento a interação com medicamentos metabolizados pelo citocromo P450 (CYP450). Outro aspecto comum a quase todos os grupos de antidepressivos é a possibilidade de desenvolvimento de lesões cutâneas medicamentosas, como exantema, prurido e urticária. A redução da dor dos antidepressivos também é um fator a ser considerado no tratamento dermatológico e psiquiátrico²².

Transtornos de ajustamento

Epidemiologia

A prevalência de morbidade psiquiátrica em pacientes com vitiligo é em torno de 25%. Considerando-se manifestações mais leves, o transtorno de ajustamento foi diagnosticado em cerca de 62% dos pacientes com psoríase e em 56% dos pacientes com vitiligo.

Aspectos clínicos e diagnósticos

Há evidências sugerindo que os fatores psicológicos são mais determinantes de incapacitação nos pacientes

Depressão Antidepressivo tricíclico: efeito anti-histamínico talvez benéfico para urticária e prurido ISRS: citalopram, escitalopram e sertralina (menor risco de interação pelo CYP450)²² Uso de antidepressivos: beneficio na redução da dor²², risco de lesões cutâneas medicamentosas como reação adversa²² Transtorno de ajustamento Intervenção psicoterápica²³ Técnicas de gerenciamento do estresse²³

com psoríase do que as características da doença dermatológica. Nos quadros dermatológicos ocorre com frequência acometimento significativo da aparência e alterações psicológicas ocasionadas por mudanças de imagem corporal, com repercussões nas relações interpessoais e na capacitação do paciente. Observa-se uma baixa autoestima e comprometimento da qualidade de vida. Por outro lado, nota-se que o estresse vivido pelos pacientes com doenças dermatológicas precipitam surtos de agravamento do quadro dermatológico.

Tratamento

O tratamento dos quadros de ajustamento associados a doenças dermatológicas deve visar o aumento e reforço dos recursos psicológicos e sociais do paciente (Quadro 6). Nos últimos 10 anos, os fatores psíquicos têm sido mais frequentemente considerados pelos dermatologistas como aspecto importante no tratamento. A melhora do comportamento de enfrentamento tem sido o principal objetivo na abordagem psicossomática. Técnicas de gerenciamento do estresse têm sido aplicadas em pacientes dermatológicos a fim de auxiliá-los a lidar melhor com o estresse e, com isso, reduzir as crises de exacerbação da doença²³.

Transtornos mentais em endocrinologia

Diabetes mellitus

Depressão

Epidemiologia

A prevalência de depressão associada a diabetes é de 11 a 15%. O risco de pacientes diabéticos apresentarem o diagnóstico de depressão é três vezes maior do que pacientes não diabéticos para portadores de diabetes tipo 1 e duas vezes maior para portadores de diabetes tipo 2²⁴. Entre portadores de diabetes tipo 1, insulino-dependente, a prevalência no momento da avaliação é cerca de 12%. Quando se utiliza um critério mais amplo como sintomatologia depressiva significativa, a prevalência varia de 21,8 a 60%. Entre portadores de diabetes tipo 2, de instalação entre adultos, observamos uma maior prevalência de depressão anterior ao diagnóstico de diabetes.

Aspectos clínicos e diagnósticos

Aumento ou perda de peso, cansaço ou aumento do apetite são sintomas comuns à depressão e ao diabetes. Esse fato determina que o clínico pode atribuir esses sintomas exclusivamente ao diabetes, quando evidências mostram que, em grande parte, são relacionados a um estado depressivo. O problema não possui uma resposta fácil e definitiva. O DSM-V preconiza que o sintoma só seja considerado como depressivo se não for claramente decorrente de uma outra condição clínica (no caso, o diabetes). Entretanto, definir se o cansaço não é claramente sintoma do diabetes é uma tarefa difícil em muitos casos. Uma alternativa muito utilizada na clínica é a substituição deste critério por outros sintomas depressivos para

realizar o diagnóstico, por exemplo a presença de sintomas cognitivos, como desesperança, desamparo, permite maior confiabilidade na separação dos diabéticos deprimidos dos não deprimidos no contexto clínico.

Prognóstico

Dados oriundos de relatos de casos indicam a associação entre o estado depressivo e menor tolerância à glicose, aumento da secreção de insulina e diminuição da sensibilidade à insulina. Essas alterações se normalizam com a remissão da depressão. Sintomas depressivos em crianças parecem afetar tanto a adaptação psicológica à doença como o controle metabólico avaliado pela hemoglobina glicosilada. A presença de depressão em pacientes com diabetes associa-se a uma maior ocorrência de outras doenças e ao afastamento do trabalho.

Tratamento

Provavelmente, apenas um terço dos pacientes com depressão associada a diabetes recebe terapêutica antidepressiva. O tratamento é eficaz e seguro; entretanto, algumas peculiaridades dos antidepressivos precisam ser consideradas (Quadro 7). Os ADT têm ação hiperglicemiante. Os inibidores da monoaminaoxidase (IMAO), ao contrário, têm ação hipoglicemiante e os IMAO irreversíveis possuem risco de crise hipertensiva. A utilização desses últimos requer dieta com restrição para alimentos ricos em tiramina ou substâncias simpatico-

Diabetes mellitus	Depressão	ISRS: sertralina, fluoxetina, paroxetina ³⁹ . Facilita o controle da hiperglicemia, a diminuição da resistência à insulina e a eficácia para prevenir recorrência ISNS: duloxetina, venlafaxina. Não afetam o equilibrio glicêmico ADT: ação hiperglicemiante IMAO: restrição na dieta e ação hipoglicemiante, risco de crise hipertensiva Psicoterapia ¹⁰⁰
Sindrome de Cushing	Depressão	Normalização da cortisolemia leva à melhora dos sintomas depressivos ¹⁰¹ Se necessário recomenda-se uso de antidepressivos; ADT ou ISRS Pouca informação significativa sobre uso de antidepressivos
Hipotireoidismo e hipertireoidismo	Depressão	Poucos dados na literatura Pacientes têm muita sensibilidade a efeitos sedativos e anticolinérgicos Melhora com tratamento da disfunção tireoidiana Psicoterapia
	Distúrbio cognitivo	Melhora com tratamento da disfunção tireoidiana

miméticas, algumas vezes difícil para pacientes com outras restrições alimentares e com dificuldade de aderência. Os ISRS tendem a diminuir a resistência periférica à insulina e não possuem efeitos colaterais significativos. Em um estudo duplo cego controlado com placebo, o escitalopram foi eficaz em reduzir a recorrência de episódios depressivos em pacientes com diabetes25. Sertralina, paroxetina e fluoxetina mostraram eficácia semelhante na redução dos sintomas depressivos em pacientes com diabetes. Apesar do aparente benefício dos ISRS, subgrupos populacionais como afrodescendentes tendem a ser menos tratados e, quando tratados, tendem a receber mais prescrições de ADT do que ISRS. Os inibidores seletivos de noradrenalina e serotonina (ISNS) como a duloxetina e a venlafaxina parecem não afetar o equilíbrio glicêmico. Embora mais estudos ainda sejam necessários, há sugestão de que a utilização de ácidos graxos polinsaturados da família ômega 3, em particular o ácido eicosapentanoico, possam reduzir e auxiliar na prevenção da sintomatologia depressiva em pacientes com diabetes.

A eficácia da psicoterapia para a depressão no diabetes já foi referendada por vários estudos. A intervenção psicológica é efetiva no controle dos níveis glicêmicos na população infantil e adolescente com diabetes26. A psicoterapia em grupo reduz o estresse relacionado ao diabetes, reduz o sentimento de vergonha e melhora a forma como o paciente lida com a doença e pode auxiliar na manutenção glicêmica adequada em pacientes adultos com diabetes tipo I e II. A longo prazo, em pacientes adultos com diabetes tipo II, a psicoterapia viabilizou um melhor controle glicêmico e menor estresse psicológico, entretanto, não apresentou associação à redução do ganho de peso e à concentração glicêmica. A prescrição de psicoterapia associada a atividade física parece apresentar melhora do manejo do controle glicêmico e a melhora da sintomatologia depressiva27.

Síndrome de Cushing

Depressão Epidemiologia

O episódio depressivo maior acomete mais da metade dos pacientes portadores de síndrome de Cushing. A hipercortisolemia por causas endógenas está frequentemente associada à depressão e é considerada a condição médica com maior incidência de depressão orgânica. A hipercortisolemia exógena (iatrogênica, associada a prescrição de altas doses de corticóides, por exemplo) está também amplamente associada ao desenvolvimento de transtornos mentais, em especial a depressão.

Aspectos clínicos e diagnósticos

O aumento dos níveis de cortisol tem sido sistematicamente relacionado à depressão maior primária. Os níveis de cortisol tendem a retornar ao normal após a recuperação da depressão. Por outro lado, a associação de bloqueadores de cortisol tem mostrado eficácia em pacientes deprimidos sem resposta ao tratamento clássico. A população idosa parece ser mais vulnerável ao efeito neurotóxico do cortisol.

Esses pacientes são em geral mais irritáveis e emocionalmente instáveis do que os pacientes com depressão primária. O quadro mental pode anteceder o início dos sintomas do Cushing.

Prognóstico

Um ano após o tratamento efetivo da síndrome de Cushing, constatou-se redução significativa dos sintomas depressivos. Em 70% dos pacientes, a melhora da depressão esteve associada à redução do nível de cortisol.

Tratamento

Mesmo com a normalização do nível de cortisolemia, o tratamento com antidepressivo pode ser necessário (Quadro 7).

Hipotireoidismo e hipertireoidismo

Depressão

Epidemiologia

A sintomatologia depressiva é uma das manifestações psiquiátricas mais frequentes do hipo e hipertireoidismo, sendo que a presença de hipotireoidismo está associada a um maior risco de depressão que a população geral²⁸. A prevalência de depressão no hipotireoidismo é em torno de 33 a 43% e, na doença de Graves, chega a 23%, sendo 14% na fase prodrômica.

Aspectos clínicos e diagnósticos

Os sintomas depressivos podem preceder os sinais fisicos do hipotireoidismo ou hipertireoidismo e podem ser mais frequentes do que a depressão maior. Os pacientes com hipotireoidismo possuem risco aumentado de sofrer internação devido à depressão ou transtorno bipolar (TB) ao longo do primeiro ano após a realização do diagnóstico endocrinológico²⁹. Níveis de T4-livre e TSH foram associados ao bem-estar psicológico em pacientes com hipotireoidismo tratados, independente da presença de sintomas ansiosos ou depressivos típicos. Não há relação estabelecida na literatura entre a gravidade do hipertireoidismo e a prevalência de depressão.

A "tirotoxicose apática" é um quadro mais frequente entre idosos e deve ser considerada. Seu curso é lento e insidioso, podendo evoluir de modo grave, com perda de peso, fraqueza e alterações cardíacas.

Prognóstico

Alguns dados sugerem que a evolução para o eutireoidismo está associada à remissão da sintomatologia depressiva. Os sintomas depressivos e ansiosos melhoram com o tratamento e o eutireoidismo, tanto no hipotireoidismo clínico quanto no tipo subclínico.

Eventos de vida, traços de personalidade e sintomas depressivos são fatores associados a um pior prognóstico do tratamento da doença de Graves³⁰.

Tratamento

Há poucos estudos sobre o tratamento da depressão nessa condição médica (Quadro 7). Esses pacientes possuem grande sensibilidade aos efeitos sedativos e anticolinérgicos. A abordagem psicoterápica direcionada às estratégias de enfrentamento tem sido sugerida no tratamento desses pacientes.

Transtorno cognitivo

Epidemiologia e aspectos clínicos

O prejuízo cognitivo é observado em 29% dos pacientes com hipotireoidismo. Avaliações neurpsicológicas demonstram alterações cognitivas em portadores de hipotireoidismo³¹.

Aspectos clínicos e diagnósticos

A apresentação da alteração cognitiva pode variar do comprometimento leve ao grave, incluindo a ocorrência de *delirium*. A sua prevalência aumenta com a maior gravidade do hipotireoidismo.

Prognóstico

O prejuízo cognitivo melhora com o tratamento da disfunção tireoidiana (Quadro 7).

Transtornos mentais em ginecologia e obstetrícia

Depressão durante a gestação

Epidemiologia

A prevalência de depressão durante a gestação é de 10 a 25%.

Aspectos clínicos e diagnósticos

As gestantes podem não procurar ajuda por sentirem vergonha e culpa, pois socialmente é esperado que estejam felizes nesse período. O impacto da depressão se reflete tanto na mãe quanto no filho. A depressão induz comportamentos insalubres que indiretamente podem afetar o desfecho obstétrico. Há, por parte da mãe, um maior risco de abuso de substâncias psicoativas, recusa a seguir as orientações do obstetra, diminuição do cuidado pessoal, risco de suicídio, perda do controle dos impulsos e alimentação inadequada. Os riscos para a gestação de uma depressão não tratada incluem: sangramento vaginal, infecções urinárias, nausea, necessidade de repouso, parto prematuro e retardo do crescimento intraútero; pré-eclâmpsia; aborto espontâneo; problemas na fisiologia fetal; desenvolvimento perinatal inadequado; diminuição da capacidade de reagir a eventos estressores e problemas no desenvolvimento cognitivo da criança³²⁻³³.

Tratamento

Ainda que se conheçam as complicações de uma depressão não tratada para mães e filhos, o foco de atenção da maior parte da literatura científica está na investigação da teratogenicidade dos antidepressivos. A abordagem da depressão na gestante deve se iniciar no pré-natal através da investigação de sintomas depressivos. A detecção precoce pode evitar a necessidade de uso de psicotrópicos e possibilitar a eficácia de intervenção psicoterápica²⁶.

Embora os antidepressivos sejam considerados efetivos quando usados na gravidez, a decisão de continuar ou iniciar a terapia antidepressiva na mulher grávida não é fácil. Pacientes e médicos devem avaliar o dano potencial da depressão para mãe e filho contra os possíveis efeitos a longo prazo devidos à exposição fetal a esta classe de medicações. Os fatores a serem considerados na decisão são: gravidade da depressão, disponibilidade e eficácia de tratamentos não farmacológicos, experiência anterior com medicações específicas e necessidade do uso da medicação ao longo de toda a gestação.

As evidências são incompletas quanto à total segurança dos antidepressivos na gestação e aos possíveis efeitos no desenvolvimento da criança ao longo de sua vida. As medicações são classificadas em cinco categorias (A, B, C, D e X) quanto à segurança de seu uso na gravidez, tendo com base estudos com humanos e animais. Medicações na categoria A são consideradas seguras para uso na gestação, enquanto medicações na categoria X são consideradas de alto risco e totalmente contraindicadas. Nenhum psicotrópico é classificado como seguro para uso na gestação (categoria A). Estudos de coorte estimam que ISRS, a exceção da paroxetina, e ADT sejam seguros^{32,34}, e aparentemente benzodiazepínicos estão associados a maior risco de malformações fetais³⁵.

Depressão pós-parto

Epidemiologia

A depressão pós-parto afeta 8 a 15% das mulheres³⁶. Resulta em alta morbidade para a puérpera, o recém-nascido e sua família.

Aspectos clínicos e diagnósticos

O espectro dos transtornos do humor no pós-parto inclui: blues pós-parto, depressão pós-parto e psicose pós-parto. O blues pós-parto é o mais comum desse espectro, afetando 50-80% das novas mães, com início ocorrendo nos primeiros 10 dias de pós-parto. Os sintomas incluem labilidade emocional, ansiedade, cansaço, insônia, raiva, tristeza e irritabilidade. É uma síndrome autolimitada que se resolve em 10-14 dias.

Apesar do DSM-V especificar que a depressão pósparto deva ter início nas primeiras 4 semanas após o parto para que se possa estabelecer o diagnóstico, alguns clínicos e pesquisadores afirmam que este quadro pode aparecer em até um ano após o parto. A maioria destes casos tem início nos primeiros 3 meses.

Os fatores de risco para a depressão pós-parto são: (1) presença de sintomas depressivos e ansiosos durante a gravidez; (2) história pessoal ou familiar de episódio depressivo; (3) suporte social inadequado, incluindo problemas de relacionamento com o pai do recém-nascido; (4) estressores potenciais (doença materna ou no filho, perda significativa no último ano, dificuldades financeiras); e (5) complicações físicas do parto. O impacto da depressão no filho aparece no atraso do desenvolvimento cognitivo e motor^{37,38}.

Tratamento

Há um consenso de que os ISRS devem ser a primeira escolha, e os ADT estariam indicados nas depressões graves. Nas depressões moderadas e leves, outras modalidades terapêuticas como psicoterapia associada, ou não, são indicadas. Durante a fase de aleitamento materno sugerese o uso de ISRS e, como alternativa, os ADT^{39,40}. A venlafaxina (ISNS) reduziu os sintomas depressivos e ansiosos levando a remissão do episódio de depressão maior. A bupropiona mostrou ser eficaz na redução da sintomatologia depressiva e apresentou boa tolerabilidade (Quadro 8)⁴¹.

A manutenção da amamentação deverá ser discutida com a paciente, frente a potenciais efeitos adversos na criança em especial frente a potencial passagem da molécula através do leite materno (assim fluoxetina, citalopram e venlafaxina devem ser evitadas). Ainda assim o comportamento das crianças devem ser observados durante o uso do antidepressivo.

O tratamento psicoterápico também apresenta importante impacto no manejo da depressão pós-parto. As principais evidências disponíveis são de estudos com terapia comportamental cognitiva e interpessoal^{42,43}.

Psicose e transtorno bipolar na gestação e no pós-parto

Epidemiologia

A taxa de recorrência de transtorno bipolar (TB) no pós-parto varia de 60 a 80%. O TB está intimamente associado à psicose pós-parto⁴⁴. Vários estudos demonstraram que mulheres que apresentaram psicose pós-parto desenvolveram TB mais tarde. A psicose pós-parto é rara

Depressão e gestação	Sempre utilizar como referência para escolha do antidepressivo a classificação dos medicamentos para a gestação de acordo com teratogenicidade
	Possuem eficácia para a depressão na gestação: ISRS ¹⁰² , ADT ¹⁰² e psicoterapia
Depressão pós-parto	Possuem eficácia: ISRS, ADT, ISNS: venlafaxina, bupropiona SR e psicoterapia
Psicose e gestação	Mais dados sobre antipsicóticos típicos ²⁸ .
	Lítio (entre os estabilizadores possui o menor risco teratogênico)
Psicose e TB pós-parto	Considerar o uso de antipsicótico, ECT e lítio

na população geral, sendo a prevalência de 0,1 a 0,2%. Entretanto, para mulheres com TB este risco sobe para 100 vezes mais, de 10 a 20%.

Entre os fatores de risco podemos elencar: idade menor de 25 anos, menor renda familiar, complicações maternas e do recém nascido durante a gestação e ausência de figura paterna⁴⁵.

Aspectos clínicos e diagnósticos

A psicose pós-parto é caracterizada pelo aparecimento rápido de sintomas – nas primeiras 48 a 72 horas após o parto. Os sintomas da psicose pós-parto incluem: agitação, pensamento acelerado, insônia, alucinações, paranóia, pensamentos de suicídio e infanticídio. Em uma gestação subsequente a uma em que ocorreu a psicose pós-parto, o risco de novo episódio aumenta para até 90%⁴⁶.

Prognóstico

Pouco se sabe a respeito do impacto do ciclo reprodutivo feminino – ciclo menstrual, gravidez, pós-parto e menopausa – no curso e no tratamento do TB. Há muito pouco tempo, médicos aconselhavam mulheres com este diagnóstico a evitar a gestação. Ainda hoje a literatura diverge quanto ao impacto que a gestação (fator de risco para recaída ou fator de proteção?) tem no curso do TB; sabe-se apenas que a interrupção da medicação aumenta os riscos de uma recaída^{44,46}. Pacientes que apresentam psicose puerperal apresentam risco de novos episódios não puerperais elevados, usualmente sendo diagnosticadas com TB⁴⁷.

Tratamento

Os riscos dos estabilizadores de humor para o feto são bem conhecidos. Ácido valproico e carbamazepina são os estabilizadores com maior teratogenicidade. O uso dessas medicações na gravidez está associado a defeitos da formação do tubo neural e a múltiplas outras anomalias, é dose dependente e recomenda-se, portanto, a menor dose possível em caso de impossibilidade de retirada da droga. Os anticonvulsivantes da nova geração (gabapentina, lamotrigina, oxcarbamazepina e topiramato) têm riscos desconhecidos, devendo ser evitados. O estabilizador considerado de menor risco teratogênico para uso durante toda gestação é o lítio. Ainda assim, seu uso na gravidez pode resultar em malformação cardíaca, hipotireoidismo neonatal, diabetes insipidus e poliidrâmnio (este último muito raro). A partir desses conhecimentos, foram estabelecidos os princípios gerais de manejo do transtorno bipolar durante a gestação (Quadro 9)46.

Algumas opções de tratamento recomendadas levam em consideração a gravidade do TB da gestante. No TB leve a moderado recomenda-se (1) retirada gradual e descontinuação do estabilizador de humor antes da gravidez; (2) manter sem medicação durante o primeiro trimestre se possível. No TB grave deve-se considerar o uso de estabilizador durante todo o período de gestação, de preferência utilizando-se o lítio⁴⁶.

Na psicose aguda, os antipsicóticos típicos são os recomendados, uma vez que têm menor risco teratogênico. É importante destacar que a associação de anticolinérgicos e antiparkinsonianos deve ser evitada, pois essas medicações estão relacionadas à malformação fetal (Quadro 8)⁴⁶.

A psicose pós-parto é uma emergência psiquiátrica associada ao alto risco de infanticídio e potencial suicídio e requer intervenção imediata com estabilizador de humor, antipsicótico ou eletroconvulsoterapia (ECT). A recomendação é que se introduza o lítio como profilaxia desses dois quadros no pós-parto imediato. A decisão de utilização do estabilizador de humor e antipsicótico durante a amamentação tem o mesmo princípio que durante a gestação (avaliação de riscos e benefícios) e deve, sempre que possível, levar em conta a opinião e o desejo da mãe (Quadro 9)⁴⁶.

Transtornos mentais nas moléstias infecciosas

Infecção por HIV

Depressão

Epidemiologia

Estima-se que a depressão ocorra em 57% dos pacientes com infecção por HIV. Dados brasileiros estimam a prevalência de sintomas depressivos em aproximadamente 53,5%, sem o adequado manejo psiquiátrico⁴⁸.

Aspectos clínicos e diagnósticos

Alguns fatores foram associados a maior risco de desenvolvimento da depressão maior: estressores psicossociais, desemprego, pouca escolaridade, luto não resolvido, história de depressão e uso de substâncias psicoativas, doenças sistêmicas com acometimento do sistema nervoso central (SNC) e medicações antirretrovirais. Ser mulher, ter baixa renda, não ter seguro saúde e morar sozinho também são fatores associados à depressão nesses pacientes.

Na avaliação de um paciente com suspeita de depressão recomenda-se considerar a fase da doença em que ele

Quadro 9. Princípios gerais de manejo do transtorno bipolar na gestação

Planejar a gestação para melhor elaboração do projeto terapêutico durante o período.

Individualizar a abordagem.

Usar a menor dose efetiva de estabilizador.

Considerar a paciente de alto-risco e acompanhar a gestação de perto.

As orientações variam de acordo com a gravidade da doença.

Considerar período gestacional e período pós-parto como "períodos de riscos" separados e planejar tratamento adequadamente para cada um deles.

Avaliar a necessidade de profilaxia no pós-parto (é recomendado).

se encontra, as possibilidades de diagnóstico e as possibilidades terapêuticas. Na fase inicial da infecção por HIV, a realização do diagnóstico da depressão não é tão dificil. Na fase mais avançada há um aumento dos sintomas depressivos. Nessa fase a presença de sintomas somáticos comuns às duas condições pode dificultar o diagnóstico. Fadiga, perda de peso, anorexia, dificuldades cognitivas (concentração, memória, atenção) e lentificação são frequentes nesse período. Para o diagnóstico da depressão deve-se considerar outros sintomas da depressão além dos somáticos, como o humor depressivo, diminuição de interesse e prazer, sentimentos de desvalia ou culpa, indecisão, idéias ou tentativas de suicídio. Deve-se considerar a possibilidade do quadro depressivo decorrer de uma infecção cerebral subclínica.

Prognóstico

A presença de sintomas depressivos tende a levar a um comprometimento da qualidade de vida, a dificuldades de adesão ao tratamento com antirretrovirais, a menores níveis de CD4 e a um prognóstico menos favorável⁴⁹⁻⁵¹. O tratamento com antidepressivo esteve associado a uma maior adesão dos pacientes ao tratamento com agentes antirretrovirais. O tratamento também melhora a qualidade de vida e sobre a capacidade funcional e de trabalho^{52,53}.

Tratamento

Deve ser dada atenção à ocorrência de interações medicamentosas, pois vários antidepressivos e antirretrovirais são metabolizados pelo citocromo P450. Recomenda-se início com doses menores do que as utilizadas na depressão em pacientes hígidos e um aumento gradual da dose.

Os antidepressivos são fundamentais nas depressões moderadas e graves. Cuidados devem ser tomados na escolha e no acompanhamento. Os ADT, os ISRS e a bupropiona são eficazes para tratar a depressão em pacientes com HIV/aids⁵⁴. Apesar de não existir muitos ensaios controlados sobre o uso de ISRS, esses parecem ser melhor tolerados do que os ADT^{54,55}. Entre eles a sertralina, citalopram e escitalopram possuem menor risco de interação medicamentosa com os agentes antirretrovirais.

A síndrome serotoninérgica pode ocorrer com o uso de fluoxetina e agentes inibidores do citocromo P450 como inibidores de protease e da transcriptase reversa. Nesse caso, pode-se suspender o ISRS ou reduzir a dose. A bupropriona foi eficaz no tratamento da depressão independente do estágio da infecção por HIV/aids, em uma dose média de 265 mg/dia⁵⁶.

O metilfenidato tem sido útil para os pacientes que apresentam fadiga e necessitam de uma resposta terapêutica inicial rápida. Além desse aspecto, o metilfenidato se associou à melhora da depressão, das medidas de estresse psicológico e qualidade de vida⁵⁷.

A eletroconvulsoterapia possui indicação em casos de não resposta aos antidepressivos, na depressão muito grave e na presença de risco de suicídio. A psicoterapia e

a intervenção psico-educacional podem aumentar a aderência aos agentes antirretrovirais, assim como reduzir sintomas depressivos⁵⁸ (Quadro 10).

Mania

Aspectos clínicos e diagnósticos

A mania no paciente com infecção por HIV pode ser decorrente de um TB ou ser secundária às condições neurológicas, sistêmicas e metabólicas da aids, além de efeito adverso de medicações⁵⁹. Quando pacientes com HIV que não possuem antecedentes familiares para transtorno afetivo apresentam mania, esta tende a ocorrer nas fases mais tardias da infecção. A mania em períodos iniciais da infecção não é comum; recomenda-se considerá-la como secundária até o esclarecimento da etiologia dos sintomas maníacos. Quadros clínicos com prejuízo cognitivo associados à infecção por HIV podem apresentar períodos de irritabilidade e hipomania.

Tratamento

O tratamento dos sintomas maníacos inclui o uso de neurolépticos, lítio e ácido valproico. Recomenda-se o uso de neuroléptico com menos efeitos anticolinérgicos e sedativos em doses baixas, como haloperidol, risperidona e aripiprazol, entre outros. A risperidona mostrou ser bem tolerada e eficaz, sendo que alguns efeitos adversos podem ser controlados com a redução da dose. Deve-se cuidar para o desenvolvimento de manifestações extrapiramidais, sedação e confusão mental, já que, dependendo do estágio da doença, esses pacientes são mais sensíveis aos efeitos adversos dessas medicações. Mesmo em doses terapêuticas esses pacientes podem desenvolver encefalopatia por lítio, devendo-se estar atento à desidratação e diarréia. O ácido valproico pode ser utiliza-

Infecção por HIV/aids	Depressão	ADT: Iniciar com baixas doses. ISRS - mostraram eficácia: fluoxetina, citalopram, escitalopram, sertralina. Atenção com interação medicamentosa e metabolismo hepático do CYP450 Apresentaram eficácia: bupropiona ¹⁸³ , metilfenidato ⁵⁵ e intervenção psicoterápica psicoeducacional
	Mania	Neurolépticos: haloperidol e risperidona ¹⁶⁴ Lítio Ácido valproico: indicado na presença de lesão cerebral e estágio avançado da doença
	Delirium	Clorpromazina e haloperidol em doses baixas ¹⁰⁵
	Transtomo de ajustamento	Psicoterapia ¹⁰⁸

do em estágios avançados da doença e nos pacientes com alterações detectadas por exame de imagem cerebral (Quadro 10).

Delirium Epidemiologia

O delirium é a complicação neuropsiquiátrica mais frequente entre os pacientes com HIV/aids hospitalizados.

Aspectos clínicos e diagnósticos

Na presença de *delirium*, deve-se identificar e tratar os fatores etiológicos. Deve-se suspeitar de infecções oportunistas sistêmicas e do SNC, assim como de distúrbios metabólicos.

Tratamento

Na presença de agitação, o tratamento sintomático pode ser necessário, com evidências para o uso de haloperidol e clorpromazina⁵⁴. O uso de haloperidol em doses intramusculares de 0,5 mg a 5 mg tem sido recomendado, com a repetição da dose após 40 a 60 minutos de acordo com a evolução clínica e os efeitos colaterais. O lorazepam se mostrou ineficaz para o tratamento de delirium nesses pacientes (Quadro 10).

Transtorno de ajustamento

Epidemiologia

Entre os pacientes encaminhados ao ambulatório para avaliação psiquiátrica, aproximadamente 29 a 69% apresentam transtorno de ajustamento, particularmente com sintomas ansiosos. A prevalência do transtorno de ajustamento é mais alta que a população geral⁶⁰.

Aspectos clínicos e diagnósticos

A presença de transtornos de personalidade aumenta o risco dos recursos psicológicos serem insuficientes para lidar com a doença, facilitando a ocorrência do transtorno de ajustamento. Durante a evolução da infecção por HIV-aids, os pacientes passam por vários momentos de crise. Alguns fatores que precipitam o encaminhamento são: a própria doença, privação, descoberta do estado sorológico, doença de companheiro ou parente, dilemas medicamentosos, testagem sorológica e problemas relacionados à infância^{60,61}.

Prognóstico

A sintomatologia depressiva e o comportamento evitativo (avoidant coping) mostraram associação à diminuição do número de CD4, assim como aumento da carga viral⁶².

Tratamento

A abordagem do transtorno de ajustamento pode compreender psicoterapia e intervenções psicossociais, incluindo-se os familiares quando indicado. Eventualmente o manejo farmacológico pode ser prescrito, sintomatológico, por exemplo com uso de benzodiazepínicos, ou com a prescrição de antidepressivos, apesar de não haver estudos controlados neste sentido

Transtornos mentais em neurologia

Acidente vascular cerebral

Depressão

Epidemiologia

A prevalência do transtorno depressivo maior após o acidente vascular cerebral (AVC), no momento da avaliação, varia de 10 a 34% com uma tendência para maior prevalência em torno do sexto mês pós-AVC. Dois anos após o AVC, incluindo as várias formas da depressão, a prevalência pode chegar a 60%.

Aspectos clínicos e diagnósticos

Entre os fatores que têm sido associados etiologicamente à depressão pós-AVC destacam-se: o impacto psicológico do prejuízo funcional, o prejuízo cognitivo, história de depressão, idade mais jovem, história de AVC prévio, morar sozinho e uma rede social precária. Embora ainda necessite de confirmação, há indícios de que a depressão que surge tardiamente no período pós-AVC estaria associada a alterações do eixo hipotálamo-hipófise- -adrenal. A localização do AVC tem sido considerada um importante fator para a ocorrência de depressão pós-AVC. Entre as áreas acometidas relacionadas à depressão destacam-se a região frontal esquerda e gânglios da base (caudado, putame, pálido). Uma das hipóteses aventadas é a de que o acometimento do circuito prefronto-subcortical seria o responsável pela ocorrência do transtorno depressivo maior. Outra evidência é a existência de um desequilíbrio de resposta dos receptores de serotonina no córtex frontal em pacientes com AVC.

Prognóstico

A relação entre AVC e depressão é complexa. Estudos prospectivos indicam que a depressão aumenta significativamente o risco para a ocorrência de AVC. Após o AVC, a depressão também pode ser a causa do prejuízo cognitivo e do comprometimento funcional, e ambos tendem a melhorar com o tratamento da depressão.

Tratamento

O principal passo para o tratamento é o diagnóstico precoce. A terapêutica antidepressiva e psicoterápica permite a melhora da sintomatologia depressiva. A eficácia de tratamentos farmacológicos já foi descrita para ADTs (nortriptilina)⁵⁶, ISRSs (fluoxetina, citalopram)⁶³, ISNS (milnaciprano) e metilfenidato (Quadro 11)⁶⁴. Os ADTs apresentam pior tolerabilidade. Deve-se ter cautela com o uso concomitante de anticoagulantes devido à inibição do citocromo P450; entre os ISRS, o citalopram e a sertralina são os mais seguros quanto a esse aspecto^{65,66}. O uso profilático de antidepressivo embora tenha mostrado ser eficaz não é reconhecido como uma estratégia a ser utilizada. Intervenções baseadas em um possível mecanis-

AVC	Depressão	Foi relatada eficácia para: ADT: nortriptilina ⁵⁴ ISRS: fluoxetina (cuidado com anticoagulantes), citalopram, sertralina ^{63,65,66,102,108} ISNS: milnaciprano ¹⁰⁹ Metilfenidato ⁶⁴
	Ansiedade	Benzodiazepínicos: cuidado com efeitos cumulativos em idosos Foi relatada eficácia para nortriptilina ¹¹⁰
	Delirium	Foi relatada eficácia para: haloperidol ^{la} Dar preferência para medicamentos sem atividade anticolinérgica
Doença de Parkinson	Depressão	ADT: nortriptilina (melhora com doses baixas, 75 mg/dia) ²⁰ Eficácia foi relatada para: ISRS: sertralina, fluvoxamina, citalopram, fluoxetina, paroxetina ²¹ ISRN: reboxetina ²³ Eletroconvulsoterapia ²⁰ Estimulação magnética transcraniana ²⁴
	Psicose	Avaliar possibilidade de reduzir ou suspender medicação antiparkinsoniana Eficácia sem comprometimento exprapiramidal foi relatada para clozapina

mo anti-inflamatório da depressão tem sido propostas, mas ainda sem evidência suficiente para utilização clínica⁶⁷.

Ansiedade

Epidemiologia

O transtorno de ansiedade generalizada após o AVC é frequente. Quando não se utiliza o critério de 6 meses para o diagnóstico de ansiedade generalizada (DSM-V), chega-se a uma prevalência de 27%. Além disso, sintomas ansiosos ocorrem em torno da metade dos pacientes com depressão pós-AVC.

Aspectos clínicos e diagnósticos

A ansiedade é um transtorno mais duradouro do que a depressão, permanecendo ao longo dos 3 anos posteriores ao AVC.

Prognóstico

A ansiedade afeta negativamente a recuperação funcional desses pacientes mesmo após a alta.

Tratamento

Não se encontram muitos estudos sobre o tratamento da ansiedade nesses pacientes. Seguindo condutas tomadas para tratar a ansiedade, o uso de benzodiazepínicos pode ser de benefício para os pacientes, no entanto, deve-se evitar o efeito cumulativo e as limitações funcionais desta medicação na população mais idosa. A nortriptilina mostrou rapidez e eficácia na redução da ansiedade quando em comorbidade com a depressão pós-AVC (Quadro 11).

Delirium

Epidemiologia

O delirium ocorre em torno de 25% dos pacientes acima dos 65 anos que sofreram AVC.

Aspectos clínicos e diagnósticos

As alterações neuropsiquiátricas decorrentes do comprometimento direto do AVC, como alterações da memória associada a distúrbios da percepção e hiperatividade motora, podem sugerir a presença de delirium. A investigação do rebaixamento do nível de consciência e déficit e flutuação da atenção são essenciais para a confirmação do diagnóstico. O delirium ocorre com mais frequência no período agudo posterior ao AVC, na primeira semana e no AVC hemorrágico. Alguns fatores são considerados predisponentes para o delirium, como idade avançada, prejuízo motor extenso, lesões do hemisfério esquerdo, declínio cognitivo preexistente, complicações metabólicas e infecciosas, prejuízo da visão, delirium prévio e polifarmácia.

Prognóstico

O delirium eleva a taxa de institucionalização e aumenta a taxa de mortalidade nos 6 a 12 meses posteriores ao AVC.

Tratamento

O tratamento de delirium nesse grupo de pacientes não é muito estudado. Os antipsicóticos típicos e atípicos têm sido estudados em pacientes cirúrgicos e clínicos que apresentam delirium, e os dados mostram que este grupo de medicamentos é eficaz e bem tolerado. O haloperidol parece ser o mais estudado na literatura de literatura este tomar cuidado com o desenvolvimento de sintomas extrapiramidais. Medicações com atividade anticolinérgica devem ser evitadas nesses pacientes (Quadro 11).

Doença de Parkinson

Depressão

Epidemiologia

A depressão é o transtorno mental mais comum na doença de Parkinson (DP). A prevalência da depressão associada à DP varia de 1,86 a 70%. A prevalência pode variar de acordo com o rigor dos critérios usados para o diagnóstico da depressão, uma vez que alguns sintomas, principalmente os somáticos, são comuns a ambas as condições.

Aspectos clínicos e diagnósticos

Algumas condições parecem oferecer mais risco para a depressão na DP: acometimento em idade mais jovem, história pessoal ou familiar de depressão, manifestação rígido-acinético e sexo feminino. O retardo psicomotor, a pobreza da expressão facial e a fatigabilidade aumentada presentes na DP podem mimetizar a depressão. O diagnóstico com frequência oferece dificuldades. Os pacientes com DP deprimidos apresentam disforia e pessimismo, irritabilidade, tristeza e ideação suicida, mas relativa falta de sentimento de culpa, auto censura ou sentimentos de fracasso e autopunição. No entanto, a presença de sintomas depressivos cognitivos é um forte indicador da depressão nesses pacientes.

As alterações fisiopatológicas inerentes à DP compreendem uma disfunção dos neurotransmissores semelhante ao mecanismo etiológico da depressão. Ocorre um comprometimento dopaminérgico, consequente redução da noradrenalina e serotonina, o que explicaria o surgimento da depressão.

Prognóstico

A depressão tem sido associada a uma pior evolução do Parkinson, possivelmente interferindo em sua fisiopatologia⁶⁹. A depressão pode ser reativa ao prejuízo motor da DP e melhorar com a recuperação funcional do acometimento neurológico. Isso não ocorreria na depressão mais grave.

Tratamento

A psicoterapia pode beneficiar o paciente e os familiares na adaptação às mudanças provocadas pela DP e no tratamento específico da depressão, associada ou não a antidepressivos. Os ADT (imipramina, nortriptilina e amitriptilina) podem melhorar os sintomas motores como a rigidez e acinesia devido ao efeito anticolinérgico característico do perfil farmacológico desses antidepressivos. Os efeitos anticolinérgicos devem ser bem observados na população idosa. Em geral, doses baixas têm sido eficazes na depressão associada à DP. A nortriptilina mostrou ser eficiente em doses iguais ou inferiores a 75 mg ao dia, ao deitar. Deve-se iniciar com doses baixas e aumento gradual lento. Esse medicamento oferece menos risco de hipotensão ortostática do que outros do mesmo grupo medicamentoso70. Os ISRS parecem ser eficazes na depressão associada a DP. Há evidências clínicas de bom resultado terapêutico para a fluoxetina, citalopram, sertralina e fluvoxamina71. A paroxetina foi eficaz no tratamento da depressão e não se observou piora dos sintomas motores da DP72. Deve-se atentar para a possibilidade da piora dos sintomas parkinsonianos. A bupropiona, um antidepressivo dopaminérgico, apresentou eficácia em apenas 30% dos pacientes decorrente talvez do comprometimento das vias dopaminérgicas inerentes à DP. A falta de resposta a psicoestimulantes também é outro dado que reforça essa explicação. A reboxetina, um inibidor seletivo da recaptura da noradrenalina (ISRN), mostrou ser eficaz e bem tolerada, embora alguns pacientes tenham apresentado inquietação, insônia e aumento da transpiração⁷³. A eletroconvulsoterapia (ECT) tem mostrado eficácia na melhora rápida principalmente dos sintomas motores e depressivos. A melhora dos sintomas parkinsonianos no entanto é de curta duração. A estimulação magnética transcraniana (EMT) tem se mostrado eficaz para a redução da sintomatologia depressiva e na DP, melhorando inclusive sintomas cognitivos, sem causar efeitos colaterais (Quadro 11)^{74,75}. Recentemente, foi relatado benefício com a associação rasagilina e antidepressivo para sintomas não motores, incluindo sintomas depressivos em pacientes com Parkinson⁷⁶.

Psicose

Epidemiologia

A psicose induzida por drogas chega a acometer 6% dos pacientes que estão iniciando pela primeira vez o tratamento para DP e, a 22%, nos pacientes com demência.

Aspectos clínicos e diagnósticos

Sintomas psicóticos, como alucinações visuais, podem ser complicações comuns, principalmente em decorrência do uso de medicações antiparkinsonianas.

Tratamento

Nesses casos recomenda-se inicialmente reduzir a medicação ou mesmo suspendê-la. Atualmente há relatos de boa resposta e boa tolerância com remissão dos sintomas psicóticos e, inclusive, manutenção das medicações dopaminérgicas com o uso de quetiapina e clozapina. A clozapina mostrou ser eficaz e mais bem tolerada em relação a olanzapina na condução do episódio psicótico por um período curto e não apresentou agravamento dos sintomas motores (Quadro 11)⁷³.

Transtornos mentais em reumatologia

Lúpus eritematoso sistêmico

Estima-se que 20 a 70% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) desenvolvam o LES neuropsiquiátrico durante o curso de sua doença78. De acordo com American College of Rheumatology, há 19 síndromes neurológicas centrais e periféricas associadas ao LES79. Dentre estas, no âmbito psiquiátrico destacam-se os transtornos do humor, déficits cognitivos, transtornos ansiosos, psicoses e estado confusional agudo. Vale ressaltar que apesar da grande variedade de sintomas psiquiátricos que pacientes com LES apresentam, os pacientes raramente procuram ou recebem tratamento adequado. Isso se torna ainda mais importante na medida em que, sem a detecção e tratamento precoce de sintomas psiquiátricos, complicações psiquiátricas importantes frequentemente levam à incapacitação. Um estudo recente coloca que a depressão e o déficit cognitivo são as manifestações psiquiátricas mais comuns nos pacientes com lúpus81.

Depressão

Epidemiologia

A prevalência de depressão maior entre pacientes com LES varia de 20% a 47%⁸². Apesar das limitações metodológicas na literatura, estimativas sugerem que a prevalência pontual de sintomas clinicamente significativos e a incidência ao longo da vida de transtorno depressivo maior pode ocorrer em metade dos pacientes com LES⁸³⁻⁸⁵.

Aspectos clínicos e diagnósticos

É importante ressaltar que os pacientes com LES podem apresentar síndromes psiquiátricas decorrentes do próprio LES, de medicamentos utilizados no tratamento do LES, como corticosteroides e hidroxicloroquina, e de complicações crônicas associadas ao LES.

Segundo a literatura, fatores psicossociais podem ter um importante papel na depressão em pacientes com LES, incluindo fatores ambientais⁸². A relação entre depressão e atividade do LES ainda carece de maiores estudos, no entanto sabe-se que a atividade do LES pode aumentar a vulnerabilidade para depressão^{84,86,87}. Apesar disso, não há biomarcadores específicos para depressão em LES⁸². Quanto à neuroimagem, os dados mais concretos demonstram que a análise por SPECT em pacientes com depressão e LES apresentam redução no fluxo sanguíneo em discretas regiões temporais e frontais que podem contribuir para a sintomatologia depressiva⁸².

Os sintomas depressivos mais comumente reportados nesta população são: fadiga e fraqueza (88-90%); irritabilidade (82,3%); preocupação somática (76%); insônia inicial (70%); tristeza (29-77%). Já a prevalência de ideação suicida varia de 10 a 34%82.

Tratamento

Se por um lado os corticosteroides e imunossupressores podem causar alterações do humor, por outro seu uso pode reduzir o comprometimento do sistema nervoso central causado pelo LES e reduzir a sintomatologia psiquiátrica. No entanto, o benefício de corticosteroides para depressão em pacientes com LES ainda é controverso^{86,88}.

A fluoxetina se mostrou eficaz no tratamento da depressão em relato de caso⁸⁹. Por outro lado, alguns psicotrópicos são considerados indutores de LES como clorpromazina, carbamazepina e lítio⁸⁹. Eletroconvulsoterapia não é um tratamento de primeira linha, mas está indicada para depressão grave com risco de suicídio, para depressão resistente e em quadros de catatonia⁹⁰. A intervenção psico-educacional mostrou bons resultados na melhora da comunicação dos parceiros, na saúde mental e na redução dos escores de fadiga (Quadro 12)⁹¹.

Distúrbio cognitivo Epidemiologia

Disfunção cognitiva que ocorre em 29 a 60% dos pacientes com LES.

Aspectos clínicos e diagnósticos

Sintomas subjetivos de comprometimento cognitivo podem ocorrer em até 85% das pacientes com LES e outras síndromes psiquiátricas. A disfunção cognitiva pode ser oscilante e sua associação a manifestações psiquiátri-

LES	Depressão	Tratamento do LES pode reduzir sintomatologia
		Eficácia foi relatada para: ISRS: fluoxetina-20 mg/dia Eletroconvulsoterapia ³⁰ Intervenção psicoeducacional ³¹
	Distúrbio cognitivo	Poucos dados
Osteoartrite e AR	Depressão	ADT: amitriptilina apresenta bom efeito na dor Eficácia foi relatada para: ADT/AD atípicos: trazodone ⁸² ISRS: paroxetina ⁸³
Fibromialgia	Depressão	Eficácia foi relatada para: ADT: amitriptilina ⁸⁴ , ISRS: citalopram (20-40 mg/dia) ⁸⁷ , fluoxetina ⁸⁴ ISNS: duloxetina (120 mg/dia) ⁸⁸ Venlafaxina (75 mg/dia) ⁸⁶ Psicoterapia ⁸⁷

cas e estresse psicológico não está bem estabelecida. O acometimento passado ou atual do SNC no LES foi associado ao déficit de memória e de reconhecimento, enquanto a atividade sistêmica do LES foi associada ao prejuízo da memória imediata e da capacidade de concentração.

Prognóstico

A evolução progressiva para a demência é rara.

Osteoartrite e artrite reumatoide

Depressão

Epidemiologia

Devido a diferenças metodológicas, a prevalência de depressão em pacientes com artrite reumatoide (AR) tem variado significativamente de um estudo para outro, chegando a ser tão baixa como 3% ou tão elevada como 80%.

Aspectos clínicos e diagnósticos

A apresentação clínica da artrite reumatoide (AR) pode variar de uma forma leve até a mais incapacitante. As limitações podem trazer repercussões negativas nas áreas sociais, na esfera familiar, na vida sexual e também no lazer. Pacientes com AR também vivenciam dificuldades psicológicas secundárias a estressores, como dores e restrições em várias atividades diárias, comprometimento da renda, ruptura de laços sociais e familiares.

O diagnóstico da depressão muitas vezes é dificultado pelo fato de alguns sintomas desta se sobreporem aos da doença reumática, como o cansaço, perda de energia e preocupação sobre o estado de saúde. O nível de dor é maior na presença de sintomas depressivos persistentes, mesmo após anos do episódio depressivo. A história de transtorno do humor também está associada a um maior nível de fadiga nos pacientes com AR.

Tratamento

A recomendação de primeiro tratar a AR e, se a sintomatologia depressiva persistir, indicar o tratamento específico deve ser reservada apenas para os casos mais leves, nos quais os sintomas depressivos não comprometem a qualidade de vida, a saúde ou o desempenho do paciente. A depressão moderada a grave pode comprometer a própria evolução da AR e o tratamento da depressão deve sempre ser realizado. Os ADT e antidepressivos atípicos (trazodone) mostraram superioridade ao placebo em 47 pacientes com AR, sendo que a amitriptilina teve maior efeito analgésico⁹². A paroxetina foi tão eficaz quanto a amitriptilina no tratamento da depressão, com melhora similar nas dores e nas disfunções da AR. Entretanto, ela foi mais bem tolerada do que a amitriptilina (Quadro 12)⁹³.

Fibromialgia

Depressão

Epidemiologia

Estimativas de prevalência de depressão em pacientes com fibromialgia indicam uma frequência entre 30 e 80%.

Tratamento

A terapêutica para a fibromialgia ainda é relativamente limitada. Os ensaios clínicos são de curta duração e não há terapia especificamente aprovada por entidades reguladoras. O tratamento com ADT tem sido amplamente usado. A eficácia da amitriptilina (25-50 mg/dia) tem sido destacada entre os ADT. Entre os ISRS, a fluoxetina é eficaz na redução dos sintomas depressivos, tendo resultado superior na sintomatologia da fibromialgia quando a amitriptilina é utilizada concomitantemente⁹⁴. O citalopram, outro antidepressivo ISRS, mostrou eficácia para a sintomatologia depressiva e dolorosa no primeiro mês de tratamento, entretanto, o efeito sobre a dor diminuiu após o quarto mês de tratamento95. Entre os ISNS, a venlafaxina mostrou eficácia tanto para a sintomatologia depressiva como para a sintomatologia da fibromialgia%. A duloxetina também foi eficaz para a redução da sintomatologia da fibromialgia em pacientes com ou sem depressão, principalmente em mulheres. O efeito de redução da sintomatologia dolorosa em mulheres ocorreu independente do efeito na depressão e na ansiedade. As estratégias cognitivas que dão ênfase à reestruturação de pensamentos negativos e generalizações catastróficas sobre a dor são úteis para o paciente lidar (coping) com a dor e o cansaço associados à fibromialgia (Quadro 12)97.

Considerações finais

Todas as manifestações psiquiátricas podem ser diagnosticadas na interconsulta psiquiátrica; no entanto, as mais frequentemente causadas por uma condição médica são: transtornos cognitivos, transtornos psicóticos, transtornos do humor, transtornos mentais induzidos por substâncias, transtorno orgânico do sono e disfunção sexual orgânica (Quadro 2).

A depressão é a condição mental mais frequente no hospital geral e, por isso, deve-se estar atento a alguns cuidados no seu diagnóstico, a saber:

- Não se deve considerar a depressão apenas como diagnóstico de exclusão.
- Para o diagnóstico da depressão é importante considerar sintomas de irritabilidade, despertar precoce, pensamentos de morte e perda de peso.
- A falta de prazer (anedonia) é o principal marcador de depressão.
- Alguns fatores dificultam o diagnóstico de depressão associado a uma condição médica, como a semelhança entre os sintomas da depressão e sintomas de outras condições médicas, depressão leve e sub-sindrômica, considerar sintomas depressivos como reações normais à condição médica, presença de irritabilidade e não de tristeza e lentidão psicomotora.

O tratamento do transtorno mental deve ser instituído observando a especificidade da condição médica causadora do transtorno mental naquele determinado paciente. Por exemplo, no diabetes mellitus, o uso de antidepressivos para tratar a depressão pode beneficiar o paciente com seu efeito hipoglicemiante, além do efeito antidepressivo. A psicoterapia pode e deve ser indicada durante a internação como tratamento único e/ou em conjunto à farmacoterapia.

Referências bibliográficas

- American Psychiatric Association. DSM-5: manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- Organização Mundial da Saúde. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10. Descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre; 1993.
- Fraguas R, Jr., Alves TC. Depression in General Hospital: a study of 136 cases. Revista da Associação Médica Brasileira. 2002;48(3):225-30.
- Fráguas Jr R, Figueiró J. Depressões secundárias: peculiaridades da depressão no contexto médico não psiquiátrico. In: Figueiró J (ed.). Depressões em medicina interna e em outras condições médicas. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 3-9.
- Tamai S, Soares J, Fráguas R, Ramires J. Interconsulta psiquiátrica em cardiologia. Estudo de 101 casos. J Bras Psiq. 1995;631-5.
- Fraguas Junior R, Ramadan ZB, Pereira AN, Wajngarten M. Depression with irritability in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the cardiologist's role. General Hospital Psychiatry. 2000;22(5):365-74.
- Guck TP, Kavan MG, Elsasser GN, Barone EJ. Assessment and treatment of depression following myocardial infarction. American Family Physician. 2001;64(4):641-8.
- Jiang W, Krishnan RR, O'Connor CM. Depression and heart disease: evidence of a link, and its therapeutic implications. CNS Drugs. 2002;16(2):111-27.
- Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized Trial. Jama. 2003;289(23):3106-16.
- Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. Jama. 1993;270(15):1819-25.
- Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, Richter D, Stevens S, Zahalsky H, et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. The American Journal of Cardiology. 2001;88(4):337-41.
- Glassman AH, Bigger JT, Jr., Gaffney M. Psychiatric characteristics associated with long-term mortality among 361 patients having an acute coronary syndrome and major depression: seven-year follow-up of SADHART participants. Arch Gen Psychiatry. 2009;66(9):1022-9.
- Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT, Jr., et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. Jama. 2002;288(6):701-9.
- Walters K, Rait G, Petersen I, Williams R, Nazareth I. Panic disorder and risk of new onset coronary heart disease, acute myocardial infarction, and cardiac mor-

- tality: cohort study using the general practice research database. European Heart Journal. 2008;29(24):2981-8.
- Gomez-Caminero A, Blumentals WA, Russo LJ, Brown RR, Castilla-Puentes R. Does panic disorder increase the risk of coronary heart disease? A cohort study of a national managed care database. Psychosomatic Medicine. 2005;67(5):688-91.
- Santos FS, Velasco IT, Fraguas R, Jr. Risk factors for delirium in the elderly after coronary artery bypass graft surgery. International Psychogeriatrics/IPA. 2004;16(2):175-93.
- Alves TC, Rays J, Fraguas R, Jr., Wajngarten M, Meneghetti JC, Prando S, et al. Localized cerebral blood flow reductions in patients with heart failure: a study using 99mTc-HMPAO SPECT. Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging. 2005;15(2):150-6.
- Picardi A, Abeni D, Melchi CF, Puddu P, Pasquini P. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized. The British Journal of Dermatology. 2000;143(5):983-91.
- Humphreys F, Humphreys MS. Psychiatric morbidity and skin disease: what dermatologists think they see. The British Journal of Dermatology. 1998;139(4):679-81.
- Capoore HS, Rowland Payne CM, Goldin D. Does psychological intervention help chronic skin conditions? Postgraduate Medical Journal. 1998;74(877):662-4.
- Picardi A, Adler DA, Abeni D, Chang H, Pasquini P, Rogers WH, et al. Screening for depressive disorders in patients with skin diseases: a comparison of three screeners. Acta Dermato-Venereologica. 2005;85(5):414-9.
- Gupta MA, Guptat AK. The use of antidepressant drugs in dermatology. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV. 2001;15(6):512-8.
- Gieler U, Niemeier V, Kupfer J, Brosig B, Schill WB. Psychosomatic dermatology in Germany: a survey of 69 dermatologic clinics. Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete. 2001;52(2):104-10.
- Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. Journal of Affective Disorders. 2012;142 Suppl:S8-21.
- Dhavale HS, Panikkar V, Jadhav BS, Ghulghule M, Agari AD. Depression and diabetes: impact of antidepressant medications on glycaemic control. The Journal of the Association of Physicians of India. 2013;61(12):896-9.
- Winkley K, Ismail K, Landau S, Eisler I. Psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes: systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. BMJ. 2006;333(7558):65.
- de Groot M, Doyle T, Kushnick M, Shubrook J, Merrill J, Rabideau E, et al. Can lifestyle interventions do more than reduce diabetes risk? Treating depression in adults with type 2 diabetes with exercise and cognitive behavioral therapy. Current Diabetes Reports. 2012;12(2):157-66.
- Guimaraes JM, de Souza Lopes C, Baima J, Sichieri R. Depression symptoms and hypothyroidism in a population-based study of middle-aged Brazilian women. Journal of Affective Disorders. 2009;117(1-2):120-3.
- Thomsen AF, Kvist TK, Andersen PK, Kessing LV. Increased risk of developing affective disorder in patients with hypothyroidism: a register-based study. Thyroid: official journal of the American Thyroid Association. 2005;15(7):700-7.
- Fukao A, Takamatsu J, Kubota S, Miyauchi A, Hanafusa T. The thyroid function of Graves' disease patients is aggravated by depressive personality during antithyroid drug treatment. BioPsychoSocial Medicine. 2011;5:9.
- Sharma K, Behera JK, Sood S, Rajput R, Satpal, Praveen P. Study of cognitive functions in newly diagnosed cases of subclinical and clinical hypothyroidism. Journal of Natural Science, Biology, and Medicine. 2014;5(1):63-6.
- Campagne DM. The obstetrician and depression during pregnancy. European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology. 2004;116(2):125-30
- Sundaram S, Harman JS, Cook RL. Maternal morbidities and postpartum depression: an analysis using the 2007 and 2008 pregnancy risk assessment monitoring system. Women's health issues: official publication of the Jacobs Institute of Women's Health. 2014;24(4):e381-8.
- Ban L, Gibson J, West J, Fiaschi L, Sokal R, Smeeth L, et al. Maternal depression, antidepressant prescriptions, and congenital anomaly risk in offspring: a population-based cohort study. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology. 2014.
- Wikner BN, Stiller CO, Bergman U, Asker C, Kallen B. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2007;16(11):1203-10.
- Almond P. Postnatal depression: a global public health perspective. Perspectives in Public Health. 2009;129(5):221-7.
- Banker JE, LaCoursiere DY. Postpartum Depression: Risks, Protective Factors, and the Couple's Relationship. Issues in Mental Health Nursing. 2014;35(7):503-8.
- Gaillard A, Le Strat Y, Mandelbrot L, Keita H, Dubertret C. Predictors of postpartum depression: prospective study of 264 women followed during pregnancy and postpartum. Psychiatry Research. 2014;215(2):341-6.
- Altshuler LL, Cohen LS, Moline ML, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP, et al. The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of depression in women. Post-graduate Medicine. 2001(Spec No):1-107.
- Kim DR, Epperson CN, Weiss AR, Wisner KL. Pharmacotherapy of postpartum depression: an update. Expert opinion on pharmacotherapy. 2014;15(9):1223-34.
- Nonacs RM, Soares CN, Viguera AC, Pearson K, Poitras JR, Coben LS. Bupropion SR for the treatment of postpartum depression: a pilot study. Int J Neuropsychopharmacol. 2005;8(3):445-9.

- Miniati M, Callari A, Calugi S, Rucci P, Savino M, Mauri M, et al. Interpersonal psychotherapy for postpartum depression: a systematic review. Archives of Women's Mental Health. 2014.
- Meager I, Milgrom J. Group treatment for postpartum depression: a pilot study. The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. 1996;30(6):852-60.
- Maina G, Rosso G, Aguglia A, Bogetto F. Recurrence rates of bipolar disorder during the postpartum period: a study on 276 medication-free Italian women. Archives of Women's Mental Health. 2014.
- Upadhyaya SK, Sharma A, Raval CM. Postpartum psychosis: risk factors identification. North American Journal of Medical Sciences. 2014;6(6):274-7.
- Viguera AC, Cohen LS, Baldessarini RJ, Nonacs R. Managing bipolar disorder during pregnancy: weighing the risks and benefits. Canadian journal of psychiatry Revue Canadienne de Psychiatrie. 2002;47(5):426-36.
- Blackmore ER, Rubinow DR, O'Connor TG, Liu X, Tang W, Craddock N, et al. Reproductive outcomes and risk of subsequent illness in women diagnosed with postpartum psychosis. Bipolar Disorders. 2013;15(4):394-404.
- Dal-Bo MJ, Manoel AL, Filho AO, Silva BQ, Cardoso YS, Cortez J, et al. Depressive Symptoms and Associated Factors among People Living with HIV/AIDS. Journal of the International Association of Providers of AIDS Care. 2013.
- Zimpel RR, Fleck MP. Depression as a major impact on the quality of life of HIVpositive Brazilians. Psychology, Health & Medicine. 2014;19(1):47-58.
- Taniguchi T, Shacham E, Onen NF, Grubb JR, Overton ET. Depression severity is associated with increased risk behaviors and decreased CD4 cell counts. AIDS Care. 2014;26(8):1004-12.
- Tyer-Viola LA, Corless IB, Webel A, Reid P, Sullivan KM, Nichols P, et al. Predictors of medication adherence among HIV-positive women in North America. Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing: JOGNN/NAACOG. 2014;43(2):168-78.
- Sin NL, DiMatteo MR. Depression treatment enhances adherence to antiretroviral therapy: a meta-analysis. Annals of behavioral medicine: a publication of the Society of Behavioral Medicine. 2014;47(3):259-69.
- Ngo VK, Wagner GJ, Huynh A, Ryan G, Musisi S. A qualitative analysis of the effects of depression and antidepressants on physical and work functioning among antiretroviral therapy clients in Uganda. Journal of the International Association of Providers of AIDS Care. 2013;12(6):414-22.
- Hill L, Lee KC. Pharmacotherapy considerations in patients with HIV and psychiatric disorders: focus on antidepressants and antipsychotics. The Annals of Pharmacotherapy. 2013;47(1):75-89.
- Arseniou S, Arvaniti A, Samakouri M. HIV infection and depression. Psychiatry and Clinical Neurosciences. 2014;68(2):96-109.
- Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, Kopel T, Kosier JT, Newman RM, et al. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. Am J Psychiatry. 2000;157(3):351-9.
- Breitbart W, Rosenfeld B, Kaim M, Funesti-Esch J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of psychostimulants for the treatment of fatigue in ambulatory patients with human immunodeficiency virus disease. Archives of Internal Medicine. 2001;161(3):411-20.
- Gross R, Bellamy SL, Chapman J, Han X, O'Duor J, Strom BL, et al. The effects of a problem solving-based intervention on depressive symptoms and HIV medication adherence are independent. PLoS One. 2014;9(1):e84952.
- Abers MS, Shandera WX, Kass JS, Neurological and psychiatric adverse effects of antiretroviral drugs. CNS Drugs. 2014;28(2):131-45.
- Chauhan VS, Chaudhury S, Sudarsanan S, Srivastava K. Psychiatric morbidity in asymptomatic human immunodeficiency virus patients. Industrial Psychiatry Journal. 2013;22(2):125-30.
- Angelino AF. Depression and Adjustment Disorder in Patients With HIV Disease. Topics in HIV medicine: a publication of the International AIDS Society, USA. 2002;10(5):31-5.
- Ironson G, Balbin E, Stuetzle R, Fletcher MA, O'Cleirigh C, Laurenceau JP, et al. Dispositional optimism and the mechanisms by which it predicts slower disease progression in HIV: proactive behavior, avoidant coping, and depression. International Journal of Behavioral Medicine. 2005;12(2):86-97.
- Robinson RG. Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment, and disease progression. Biological Psychiatry. 2003;54(3):376-87.
- Lazarus LW, Moberg PJ, Langsley PR, Lingam VR. Methylphenidate and nortriptyline in the treatment of poststroke depression: a retrospective comparison. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 1994;75(4):403-6.
- Sayal KS, Duncan-McConnell DA, McConnell HW, Taylor DM. Psychotropic interactions with warfarin. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2000;102(4):250-5.
- Turner-Stokes L, Hassan N. Depression after stroke: a review of the evidence base to inform the development of an integrated care pathway. Part 2: Treatment alternatives. Clinical Rehabilitation. 2002;16(3):248-60.
- Li W, Ling S, Yang Y, Hu Z, Davies H, Fang M. Systematic hypothesis for post-stroke depression caused inflammation and neurotransmission and resultant on possible treatments. Neuro Endocrinol Lett. 2014;35(2):104-9.
- Lacasse H, Perreault MM, Williamson DR. Systematic review of antipsychotics for the treatment of hospital-associated delirium in medically or surgically ill patients. The Annals of Pharmacotherapy. 2006;40(11):1966-73.
- Anderson G, Maes M. TRYCAT pathways link peripheral inflammation, nicotine, somatization and depression in the etiology and course of Parkinson's disease. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2014;13(1):137-49.
- Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. Am J Psychiatry. 1992;149(4):443-54.

- Dell'Agnello G, Ceravolo R, Nuti A, Bellini G, Piccinni A, D'Avino C, et al. SSRIs do not worsen Parkinson's disease: evidence from an open-label, prospective study. Clinical Neuropharmacology. 2001;24(4):221-7.
- Ceravolo R, Nuti A, Piccinni A, Dell'Agnello G, Bellini G, Gambaccini G, et al. Paroxetine in Parkinson's disease: effects on motor and depressive symptoms. Neurology. 2000;55(8):1216-8.
- Lemke MR. Effect of reboxetine on depression in Parkinson's disease patients. The Journal of Clinical Psychiatry. 2002;63(4):300-4.
- Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, Rigolino R, Gallucci-Neto J, Barbosa ER, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 2004;75(8):1171-4.
- Xie CL, Chen J, Wang XD, Pan JL, Zhou Y, Lin SY, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of depression in Parkinson disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Neurol Sci. 2015;36(10):1751-61.
- Smith KM, Eyal E, Weintraub D, Investigators A. Combined rasagiline and antidepressant use in Parkinson disease in the ADAGIO study: effects on nonmotor symptoms and tolerability. JAMA Neurol. 2015;72(1):88-95.
- Poewe W, Seppi K. Treatment options for depression and psychosis in Parkinson's disease. J Neurol. 2001;248 Suppl 3:III12-21.
- Jennekens FG, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. Rheumatology (Oxford). 2002;41(6):605-18.
- The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis and Rheumatism. 1999;42(4):599-608.
- Meszaros ZS, Perl A, Faraone SV. Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: a systematic review. The Journal of Clinical Psychiatry. 2012;73(7):993-1001.
- Petri M, Naqibuddin M, Carson KA, Wallace DJ, Weisman MH, Holliday SL, et al. Depression and cognitive impairment in newly diagnosed systemic lupus erythematosus. The Journal of Rheumatology. 2010;37(10):2032-8.
- Palagini L, Mosca M, Tani C, Gemignani A, Mauri M, Bombardieri S. Depression and systemic lupus erythematosus: a systematic review. Lupus. 2013;22(5):409-16.
- Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth CL, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. Neurology. 2002;58(8):1214-20.
- Bachen EA, Chesney MA, Criswell LA. Prevalence of mood and anxiety disorders in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis and Rheumatism. 2009;61(6):822-9.
- Nery FG, Borba EF, Viana VS, Hatch JP, Soares JC, Bonfa E, et al. Prevalence of depressive and anxiety disorders in systemic lupus erythematosus and their association with anti-ribosomal P antibodies. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 2008;32(3):695-700.
- Wekking EM. Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: an update. Psychosomatic Medicine. 1993;55(2):219-28.
- Utset TO, Golden M, Siberry G, Kiri N, Crum RM, Petri M. Depressive symptoms in patients with systemic lupus erythematosus: association with central nervous system lupus and Sjogren's syndrome. The Journal of Rheumatology. 1994;21(11):2039-45.
- Magner MB. Psychiatric morbidity in outpatients with systemic lupus erythematosus. South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde. 1991;80(6):291-3.
- Ampelas JF, Wattiaux MJ, Van Amerongen AP. Psychiatric manifestations of lupus erythematosus systemic and Sjogren's syndrome. L'Encephale. 2001;27(6):588-99.
- Allen RE, Pitts FN, Jr. ECT for depressed patients with lupus erythematosus. Am J Psychiatry. 1978;135(3):367-8.
- Karlson EW, Liang MH, Eaton H, Huang J, Fitzgerald L, Rogers MP, et al. A randomized clinical trial of a psychoeducational intervention to improve outcomes

- in systemic lupus erythematosus. Arthritis and Rheumatism. 2004;50(6):1832-
- Frank RG, Kashani JH, Parker JC, Beck NC, Brownlee-Duffeck M, Elliott TR, et al. Antidepressant analgesia in rheumatoid arthritis. The Journal of Rheumatology. 1988;15(11):1632-8.
- Bird H, Broggini M. Paroxetine versus amitriptyline for treatment of depression associated with rheumatoid arthritis: a randomized, double blind, parallel group study. The Journal of Rheumatology. 2000;27(12):2791-7.
- Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. Arthritis and Rheumatism. 1996;39(11):1852-9.
- Anderberg UM, Marteinsdottir I, von Knorring L. Citalopram in patients with fibromyalgia--a randomized, double-blind, placebo-controlled study. European Journal of Pain. 2000;4(1):27-35.
- Sayar K, Aksu G, Ak I, Tosun M. Venlafaxine treatment of fibromyalgia. The Annals of Pharmacotherapy. 2003;37(11):1561-5.
- Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, et al. A doubleblind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. Arthritis and Rheumatism. 2004;50(9):2974-84.
- Nelson JC, Kennedy JS, Pollock BG, Laghrissi-Thode F, Narayan M, Nobler MS, et al. Treatment of major depression with nortriptyline and paroxetine in patients with ischemic heart disease. Am J Psychiatry. 1999;156(7):1024-8.
- Lustman PJ, Clouse RE, Nix BD, Freedland KE, Rubin EH, McGill JB, et al. Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry. 2006;63(5):521-
- Lustman PJ, Clouse RE. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. Journal of Diabetes and Its Complications. 2005;19(2):113-22.
- Sonino N, Fava GA, Belluardo P, Girelli ME, Boscaro M. Course of depression in Cushing's syndrome: response to treatment and comparison with Graves' disease. Hormone Research. 1993;39(5-6):202-6.
- Cohen LS, Viguera AC, Bouffard SM, Nonacs RM, Morabito C, Collins MH, et al. Venlafaxine in the treatment of postpartum depression. The Journal of Clinical Psychiatry. 2001;62(8):592-6.
- Currier MB, Molina G, Kato M. A prospective trial of sustained-release bupropion for depression in HIV-seropositive and AIDS patients. Psychosomatics. 2003;44(2):120-5.
- Singh AN, Golledge H, Catalan J. Treatment of HIV-related psychotic disorders with risperidone: a series of 21 cases. Journal of Psychosomatic Research. 1997;42(5):489-93.
- Breitbart W, Marotta R, Platt MM, Weisman H, Derevenco M, Grau C, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. Am J Psychiatry. 1996;153(2):231-7.
- Balfour L, Kowal J, Silverman A, Tasca GA, Angel JB, Macpherson PA, et al. A
 randomized controlled psycho-education intervention trial: Improving psychological readiness for successful HIV medication adherence and reducing depression before initiating HAART. AIDS Care. 2006;18(7):830-8.
- Goodnick PJ, Hernandez M. Treatment of depression in comorbid medical illness. Expert opinion on pharmacotherapy. 2000;1(7):1367-84.
- Wiart L, Petit H, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M. Fluoxetine in early poststroke depression: a double-blind placebo-controlled study. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2000;31(8):1829-32.
- Yamakawa Y, Satoh S, Sawa S, Ohta H, Asada T. Efficacy of milnacipran on poststroke depression on inpatient rehabilitation. Psychiatry and Clinical Neurosciences. 2005;59(6):705-10.
- Kimura M, Tateno A, Robinson RG. Treatment of poststroke generalized anxiety disorder comorbid with poststroke depression: merged analysis of nortriptyline trials. The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry. 2003;11(3):320-7.



Índice Remissivo

A	Ansiedade 672, 737	laríngeo 239
A	Anticorpos monoclonais 545	mucoepidermoide 213
Abscesso(s) 151	Antidepressivos 302	verrucoso 172
amigdaliano 237	Apicite 151	Carência nutricional 477
cerebrais 604	Apneia 321, 331	Catarata 43, 105
cervical 151	obstrutiva do sono 304	cirurgia 105
de Bezold 151	Artrite idiopática juvenil 32	cuidados pós-operatórios 105
Acidente vascular cerebral 736	Artrite reumatoide 739	diagnóstico e exames
isquêmico 551	Astigmatismo 76	complementares 46
Ácido hidroxibutírico (GHB) 667	Astrocitomas 462	epidemiologia 44
Acuidade visual 2	Ataque isquêmico transitório 554	etiologia e fisiopatologia 44
Adenocarcinoma 213, 233	Aterosclerose de grandes artérias 552	metabólica 44
Adenoma 144	Atetose 420	quadro clínico 46
pleomórfico 212	Ausência de reflexos do tronco cerebral 331	relacionada à idade 44
Adenotonsilectomia 174	Autoanticorpos 533	secundária 45
Afecções do nervo óptico 54	Azatioprina 544	tóxica 45
Agenesia 202		tratamento 46
Agentes		traumática 44
	В	Cavidade
betabloqueadores 74 colinérgicos 74	Baixa visão 109	oral 159
	auxílios para 110	vítrea 93
hipnóticos 302	eletrônicos 110	Caxumba 155, 203
Agitação psicomotora 652	não ópticos 110	Cefaleia(s) 119, 252, 269
Agonistas adrenérgicos 74	ópticos 110	associadas a anormalidades
Agorafobia 673, 677	Barotrauma 153	da pressão intracraniana 282
Agressividade 652		
Aids	Biomicroscopia 7	associadas a infecções 283 associadas a problemas vasculares
complicações neurológicas 452	Biópsia de nervo e pele 519 Blefarite 24	281
Alcool 466, 656, 666		
estudos genéticos 467	Blefaroespasmo essencial 27	avaliação dos pacientes 270
fisiopatologia 467	Borreliose 526	cervicogênica 283
Alergia ocular 9	Botulismo 498, 536, 548	classificação 270
Alterações da borda palpebral 25	Bruxismo 309	crônica diária 278
Alterações da consciência 315, 600		do estímulo frio 280
avaliação do paciente 316	C	em primária trovoada 280
Alterações da tolerância ortostática 491	6-1/	em salvas 278
Alterações geriátricas da orelha interna 157	Calázio 24	hípnica 280
Ambliopia 64	Campimetro 5	investigação diagnóstica 271
Análogos da prostaglandina 74	Canaliculite 29	numular 281
Anamnese neurológica 250	Câncer de laringe 188	persistente e diária desde o início 280
Anemia falciforme 85	Candidose oral 162	por compressão externa 281
Anfetaminas 668	Carcinoma 239	pós-traumática 281
Angiofluoresceinografia 8	adenoide cístico 213	primárias 272
Anomalia	basocelular 26	causadas por tosse, esforço físico e
de Axenfeld-Rieger 14	da orofaringe 235	associadas à atividade
de Peters 14	de células sebáceas 27	sexual 280
Anormalidades	de hipofaringe 237	em facadas 280
epileptiformes 597	de rinofaringe 234	secundárias 281
não epileptiformes 597	epidermoide 232	tipo tensão 277
	espinocelular 27, 171	Cegueira noturna 475

Celulite	Degeneração	autoimunes 84, 156
palpebral 24	cerebelar alcoólica 471	manifestações oculares 84
subperiostal 151	macular relacionada à idade 16, 96	cerebrovasculares 473, 550
Ceratites 14	Delirium 315, 634, 736, 737	cirúrgicas das raízes nervosas 290
bacterianas 14	diagnóstico 638	congênitas
fúngicas 14	epidemiologia 634	da córnea 13
por Acanthamoeba 15	etiologia 636	da laringe 177
virais 14	fisiopatologia 636	crônicas das glândulas salivares
Ceratoconjuntivite	prevenção 642	205
atópica 11	prognóstico 643	da faringe 173
primaveril 10	quadro clínico 637	da orelha 141
Ceratoglobo 13	tratamento 641	externa 141
Cerume 143	Delirium tremens 468, 658	interna 153
		média 145
Ciclofosfamida 545	Demência 334	
Ciclosporina 545	Dependência	da retina 94
Ciclotimia 695	de nicotina 632	da via óptica 96
Circulação sanguínea encefálica 457	de substâncias psicoativas 632	de Alzheimer 349, 603
Cirurgia(s)	tratamento 668	de Behçet 34
neuro-oftalmológica 103	Depressão 337, 631, 728	de Chagas 498
refrativa 78, 102	durante a gestação 733	de Charcot-Marie-Tooth 526
palpebrais 99	pós-parto 733	de Creutzfeldt-Jakob 603
Citomegalovírus 38, 154, 454	Derivados da cloroquina 83	de Fabry 498
Classificação de House-Brackmann 195	Dermatites 142	de Lyme 156, 200
Cocaína 659, 667	Dermatocalaze 26	de Marchiafava-Bignami 471
Coloboma 23, 24, 140	Dermoides 14	de Parkinson 738
Coma 315, 331	Descolamento de retina 21,94	de Vogt-Koyanagi-Harada 36
Comportamento sexual durante o sono 313	Desintoxicação 668	dos canais iônicos 507
Comprometimento cognitivo leve 336	Despertar confusional 312	inflamatória nasossinusal 226
Condução nervosa 585	Desvios oculares 64	neurodegenerativas 603
Conjuntivite(s)	Diabete melito 81, 201, 520, 731	neurológicas relacionadas ao álcool
		468
alérgica 10	Diagnóstico por imagem	
perene 10	em cabeça e pescoço 225	aspectos clínicos 468
sazonal 10	em neurologia 565	orbitárias 47
bacterianas 14	angiografia digital 582	semiologia 47
infecciosa 90	radiografia simples 565	vasculares 604
papilar gigante 11	ressonância magnética 568	Dor 252
virais 14	tomografia computadorizada 566	Drogas 656
Consciência 315	ultrassonografia 565	antiepilépticas 383
Contenção física 655	Difteria 499	
Coreias 420	Disacusia 118	E
Córnea 92	de origem não genética 154	-
plana 13	não sindrômica 153	Ecografia 8
Corpos estranhos 143	Disfagia 119	Ectopia 203
Creatinoquinase 514	Disfonia 119	Ectrópio 25
Cretinismo 155	Disforia de gênero 712	Edema
Criptococose 453	Disfunção(ões)	de papila da hipertensão
Criptotia 140	autonômica do trato urinário 500	intracraniana 54
Crise(s)	autonômica gastrintestinal 500	de Reinke 183
atônicas 363	sexuais 707, 709	macular clinicamente significativo 8
de ausência 362	sexual orgânica 727	palpebral
	tubárias 145	alérgico 25
epilépticas 360, 468 focais 363		
	Dispneia 119	de origem sistêmica 25
miastênica 546	Distonia 422	Eletroencefalograma 593
mioclônicas 362	Distrofia(s)	bandas de frequência 594
tônicas 362	endotelial hereditária congênita 14	definição e bases fisiológicas 593
tônico-clônicas 361	miotônica 45	indicações e interpretação 599
Cristalino 43	musculares 502	método de ativação 595
alterações congênitas 45	congênitas 506	normal do adulto 594
anatomia 43	de cinturas 503	padrões eletrográficos registrados en
fisiologia 43	Distrofinopatias 502	estado de consciência alterado
	Distúrbios	598
D	cognitivos 334	principais achados 596
U	da motilidade ocular extrínseca 63	técnicas de registro 594
Declínio cognitivo no envelhecimento	do movimento 411	Eletroneuromiografia 584
336	paroxisticos 599	com agulha 586
Deficiência de galactoquinase 45	Doença(s)	Embolia cardiogênica 552
Deformidades do cálice 140	agudas das glāndulas salivares 203	Embriotoxon posterior 14
	Darren and Presidente sensates 200	

Emergência psiquiátrica 647	Estrabismo 66, 101	pseudoesfoliativo 72
serviços no Brasil 647	Estresse 730	tratamento 74
Encefalite(s) 442	Exame	Glicogenoses 509
agudas 604	da coordenação 262	Glicosídios cardíacos 84
herpética 604	da força muscular 259	Granulomatose de Wegener 210, 229
Encefalomielite aguda disseminada 434	da motricidade 259	Gravidez 201, 632
Encefalopatia(s)	da sensibilidade 263	
autoimunes 604	das funções neurovegetativas e	н
hepática 600	tróficas 263	
hipóxica 601	de campo visual 4	Hábitos 258
metabólicas 600	do equilíbrio e da marcha 258	Hanseníase 525
relacionada ao álcool 469	do estado mental 258	Head impulse test 217
tóxica 601	do fundo de olho 7	Hemangioma 23, 24, 26, 136
Endoscopia nasal 130	dos movimentos anormais 262	Hematoma dural 473
Entrópio 25	dos nervos cranianos 264	Hemibalismo 420
Enurese 313	dos reflexos 260	Hemicrania
Enxaqueca 275	do tônus 260	contínua 279
cíclica 279	físico do sistema nervoso	paroxística crônica 279
Ependimomas 463	neurovegetativo 488	Hemorragia
Epidemiologia psiquiátrica 608	neurológico 258	cerebral intraparenquimatosa 559
Epilepsia 360	otoneurológico 219	pré-retiniana 93
anamnese e exame físico 376	otoscópico 218	subaracnoide 561, 605
avaliação do paciente 361	pupilar 4	Hepatite C 525
classificação 361	Exérese do pterígio 100	Herpes simples 164
diagnóstico diferencial 376	Exoftalmometria 6	Herpes-zóster 142
epidemiologia 361	Exostoses 144	Hidrocefalia 346
etiologia 367	Extensão perineural 231	Hifema 93
exames complementares 378	Extensão permediai 251	Higiene de sono 301
focais de causa desconhecida 375	152	Hiperatividade muscular 591
focais de causa desconnecida 3/3	F	Hiperidrose 500
370	Facactomia extracapcular 105	(120 B.) 프라이션 가득하게 되었다면 중에 가장으로 하셨다.
	Facectomia extracapsular 105	Hipermetropia 76
generalizadas 375	Facoemulsificação 105	Hiperpneia 595
genéticas ou provavelmente genéticas 368	Faringe 234	Hipersonias 303
	Faringotonsilites 173	Hipertensão intracraniana 456
impacto no ambiente familiar, social e de trabalho 386	Fechamento angular agudo primário 73	anatomia e fisiopatologia 456
	Fenotiazina 83	diagnóstico e tratamento 459
situações especiais 384	Fibromialgia 740	quadro clínico 457
tratamento 379	Fístula	Hipertermia maligna 513
Epistaxe 119	labiríntica 152	Hipertireoidismo 732
Eritema multiforme 168	perilinfática 158, 222	Hipertrofia
Erros de refração 76	Fobias 674, 678	de adenoide 127
Esclerite 33	Fraqueza muscular 590	linfoide 237
Esclerocórnea 13	Fraturas do osso temporal 244	Hiperventilação neurogênica central 321
Esclerose múltipla 428	Função visual 71	Hipnóticos agonistas do receptor GABA
Espasmos	Fungos 41	302
epilépticos 364	Furunculose 141	Hipnóticos benzodiazepínicos 302
infantis 364		Hipoglicemia 45
Espectro da disfunção fetal alcoólica 475	G	Hipomania 694
Espirros 119		Hipoplasia 202
Esquizofrenia 621	Galactosemia 45	Hiposfagma 91
aspectos clínicos 625	Geneterapia 546	Hiposmia 119
diagnóstico 625	Glåndulas salivares 202	Hipotensão ortostática 395, 491, 499
epidemiologia 623	Glaucoma 69, 72, 106	Hipotireoidismo 201,732
etiopatogenia 622	agudo 90	Hipoventilação relacionada ao sono 306
fisiopatologia 623	cirurgia 106	Hipóxia perinatal 155
história natural 624	classificação 71	HIV 155, 525, 734
tratamento 626	cortisônico 72	infecção por 498, 734
Estado	crônico de ângulo estreito 73	Homocistinúria 45
de alerta 315	de pressão normal 72	Homossexualidade 706
de mal epiléptico 602	diagnóstico 70	Hordéolo 24
vegetativo 327	epidemiologia 69	Hostilidade 730
Estafiloma anterior 13	fatores de risco 69	
Estenose	na infância 73	1
ou atresia de meato acústico externo	neovascular 93	
sem microtia 140	pigmentar 72	Idosos 384
subglótica 178	por fechamento angular 73	Implantação baixa de pavilhão auricular
Estomatite aftoide recorrente 169	primário de ângulo aberto 71	140

Inalantes 667	M	Neurocisticercose 447
Incompatibilidade de Rh 155		Neuroesquistossomose 451
Infecções	Maconha 667	Neuromicoses 445
bacterianas das glândulas salivares	Macrotia 140	Neuromielite óptica 433
203	Malformações cocleovestibulares 154	Neuropatia(s)
corneanas 92	Mania 694, 735	amiloidótica 495
da córnea e da conjuntiva 14	Mastoidite 151	autonômica
da órbita 50		
	Megalocórnea 13	aguda e subaguda 495
do sistema nervoso central 603	Melanoma de coroide 37	diabética 494
Infiltração cartilaginosa 240	Meningeomas 464	genital 500
Inflamação(ões)	Meningite 152, 603	paraneoplásica e imunomediada
orbitária inespecífica 50	bacteriana 155	496
palpebrais 24	infecciosa aguda 437	compressiva 527
Inibidores da anidrase carbônica 74	Meningoencefalite	da doença crítica 526
Insônia 255, 299	herpética 443	desmielinizantes imunomediadas
Insuficiências hepática e renal 385	aguda 442	522
Interconsulta psiquiátrica 726	tuberculosa 444	hereditárias 526
Intoxicação(ōes)	Metástases 464	infecciosas 525
aguda por álcool 656	ocular 38	múltiplas 589
e abstinência de opiáceos 659	Metotrexato 545	nutricional 521
exógenas 320	Miastenia gravis 529	óptica isquêmica 96
por cocaína 659	classificação 541	óptica nutricional 471
por metanol 475	dados epidemiológicos 530	periférica 517
Invasão	diagnóstico 538	avaliação laboratorial 518
intracraniana 232	etiopatogênese 533	classificação 518
orbitária 231	quadro clínico 536	epidemiologia 517
Isotretinoína 84	4개 시계를 제작되는 이 문제를 맞는 것이라고 있는 기록 시간	manifestações clínicas 517
isotretinoma 64	tratamento 542	
	Micofenolato de mofetila 545	métodos de imagem 519
J	Microangiopatia retiniana relacionada ao	periférica
The state of the s	vírus da imunodeficiência	alcoólica 474
Junção neuromuscular 532	humana 38	autonômica 494
	Microcórnea 13	sensitivas autonômicas hereditárias
L	Microtia 140, 141	496
-	Miopatia(s) 502	tóxicas 55, 499, 526
Labirintite 151	alcoólica 475	urêmica 521
Labirintopatias 216	congenitas 506	vasculítica 521
Lagoftalmo 26	congenitas estruturais 507	Neurossífilis 450
Laringe 177, 238	HE I STOLE	Nistagmo 66
	endócrinas 512	
Laringites 178	infecciosas 512	espontâneo 217
Laringocele 241	inflamatórias 511	semiespontâneo 217
Laringomalacia 177	metabólicas 509	Níveis linfáticos cervicais 123
Laringoscopia 123	mitocondriais 510	Nódulos vocais 183
LEA symbols 3	tóxicas 513	Núcleos da base 413
Lentes de contato 77	Miopia 76	
Lesões	Moléstia de Hansen 498	0
aftoides 169	Morte encefálica 330	O
brancas da mucosa oral 159	Motilidade ocular extrínseca 6	Obstrução
císticas 241		do ducto nasolacrimal 27
	avaliação 5	nasal 119
estruturais mínimas de pregas vocais	Motricidade ocular 319	
182	Mucocele 209, 227	Oclusão(ões)
inflamatórias benignas 182	Mucopolissacaridose 14	arteriais retinianas 18
infratentorais 602	Músculos extraoculares 63	de pequena artéria 553
nervosas localizadas 587		vasculares 94
supratentoriais 602	N	venosas da retina 19
vesicobolhosas da mucosa oral 163	IN	Oftalmia simpática 36
Leucoencefalopatia multifocal progressiva	Narcolepsia 303	Oftalmoscopia binocular indireta 7
454	Nasoangiofibroma juvenil 232	Olho vermelho 90
Leucoplasia oral 159		Oligodendrogliomas 462
Linfócitos T 535	Necrose aguda de retina 38	
	Neoplasias	Opacidade de meios 92
Linfoma 235	das glândulas salivares 210	Opiáceos 659
ocular 37	malignas 232	Opioides 667
primário do SNC 454	Nervo óptico 54, 71	Orbita 47
Lipidoses 509	Neuralgias cranianas 283	afecções inflamatórias 49
Líquen plano 161	Neurite óptica 59, 97	trauma 52
Litotripsia 214	isquêmica anterior 60	tumores 51
LSD 668	Neurite vestibular 221	Orbitopatia distireoidiana 49
Lúpus eritematoso sistêmico 738	Neuroborreliose 452	Orelha 140
	and the second of the second o	

Orelhas protusas ou proeminentes 140	Poliotia 140	S
Ossos temporais 242	Pólipo(s)	
anomalias congênitas 245	antrocoanal 229	Sarampo 155
lesões inflamatórias 242	coanais 136	Sarcoidose 36, 209
Osteoartrite 739	de pregas vocais 183	Secreção crônica etmoidal 227
Osteoma 135	inflamatório 144	Seios paranasais 225
do meato acústico externo 144	Polipose	Semiologia otorrinolaringológica 118
Otite	nasal 133	anamnese 118
externa aguda localizada 141	nasossinusal 227	exame físico 119
externa difusa aguda 141	Polissonografia 298	Sialoadenite supurativa aguda 203
externa maligna 142	Porfiria aguda intermitente 527	Sialoadenose 207
média aguda 147	Presbiacusia 157	Sialoendoscopia 214
recorrente 148	Pressão intraocular 70	Sialolitíase 205
média crônica 149	Processo inflamatório da orelha média	Sialometaplasia necrotizante 210
média crônica colesteatomatosa 243	243	Sialorreia 213
média secretora 145	Prostamidas 74	Sífilis 40
Oto-hematoma 144	Prurido nasal 119	congênita e adquirida 155
Otomicose 142	Pseudoedema de papila 57	Simbléfaro 25
Otorreia 119	Pseudoestrabismo 66	Síncope 389
Otoscopia 120	Psicose e transtorno bipolar na gestação/	aspectos fisiopatológicos 390
Otoscópio 120	pós-parto 734	avaliação de pacientes 397
Ototoxicidade 156	Ptialismo 210	cardiogênica 397
	Ptose 25	classificação 392
P	adquirida 25	e direção de veículos 405
	bilateral 533	epidemiologia 389
Pálpebras 23	congênita 25	e trabalho 405
avaliação 6	palpebral 23	na faixa pediátrica 405
Panencefalite esclerosante subaguda 603	Pupila de Adie-Holmes 491	na gravidez 405
Papiledema 54		no idoso 404
Papilomas 136	0	por hipersensibilidade do seio
Paraganglioma jugular e timpânico 245	Q	carotídeo 394
Paralisia(s)	Queilite glandular 210	prognóstico e qualidade de vida 40.
das pregas vocais 242	Queimadura química 89	reflexa 394
de Bell 197	Queratose obliterante 142	tratamento 406
de pregas vocais 177, 184	Quetamina 667	Síndrome(s)
do sono recorrente 311	Quetanina oor	atáxico-espástica nutricional da
facial periférica 152, 193		medula espinal 470
anatomia e fisiologia 193	R	
classificação 197	Rabdomiólise 513	cluster-migraine 279
exame do paciente 194	Raiva 730	cluster-tic 279
Parassonias 311	Rånulas 208	da apneia central do sono 305
Parkinsonismo 413	Reabilitação visual 109	da desmielinização osmótica 472
Parotidite	Redução do estresse oxidativo 479	da imunodeficiência adquirida 603
epidėmica 155, 203	Refluxo	da taquicardia postural ortostática
		492
supurativa recorrente da criança 205 Paroxismos epileptiformes 597	faringolaringeo 179	das pernas inquietas 307
그렇게 되었다. 그렇는 그 이 아니는 그리지 않는데 그렇게 되었다. 그는 사람이 하고 있어요?	laringofaríngeo 119	de abstinência 668
Parto prematuro 155	Refração 2,76	de abstinência do álcool 657
Pelagra 475	Respiração	de Bogorad 491
Penfigo 165	apnêustica 321	de Claude-Bernard-Horner 490
Penfigoide de membranas mucosas 167	atáxica 321	de Cushing 732
Perda	em salvas 321	de Eaton Lambert 536, 547
auditiva	Retina 16, 107	de Frey 491
induzida por ruído e trauma	cirurgia 107	de Gilles de la Tourette 426
acústico 157	descolamento 21, 107	de Guillain-Barré 522
neurossensorial 153	Retinopatia diabética 81	de herniação encefálica 322
da transparência corneana 92	hipertensiva 83	de Kleine-Levin 303
de consciência 254	não proliferativa 82	de Lennox-Gastaut 376
visual aguda 92	proliferativa 82	de Lowe 45
Petrosite 151	Retração palpebral 26	de Marfan 45
Pirâmide petrosa 244	Rinites 125	de Melkersson-Rosenthal 198
Plenitude auricular 118	Rinorreia 119	de Ménière 221
Plexos nervosos 292	Rinoscopia 121	de pseudoesfoliação 72
Pneumatização incompleta 230	Rinossinusites 128	de Sjögren 207
Pneumoparotite 210	Ritmo de Cheyne-Stokes 321	de Strachan 475
Polineuropatia axonal idiopática crônica	Ronco 119	de Weill-Marchesani 45
527	Rubéola 45	de Wernicke-Korsakoff 470, 658
Polineuropatias 589	materna 154	de West 375

dolorosa regional complexa 491	Tosse 119	Tromboflebite do seio sigmoide 153
mascarada 37	Toxicidade retiniana 83	Trombose venosa cerebral 562
miastênicas congênitas 536	Toxocaríase 41	Tuberculose 40, 142, 209
radiculares 288	Toxoplasmose 41, 209, 453	Tumor(es)
vestibulares 220	Trabalho de parto prolongado 155	benignos de nariz e seios paranasais
Sinusite	Trabeculectomia 106	135
fúngica 227	Trabeculoplastia com laser 74	benignos de pálpebra 26
maxilar direita 226	Transtorno(s)	cerebrais 605
Sistema	alimentar relacionado ao sono 312	da órbita 51
da recompensa da droga no cérebro	bipolar 693, 700	de glândulas salivares menores 237
664	misto 695	de pavilhão e meato acústico extern
hipotalâmico-pituitário-adrenal 665	cognitivos 727, 733	144
nervoso	comportamental do sono REM 311	de rinofaringe 137
autônomo 390	da identidade sexual 709, 712	de Warthin 212
central 437	da preferência sexual 707, 710	do conduto auditivo interno e
parassimpático 484	da sexualidade 703	cisterna do ângulo
simpático 484	classificação 704	pontocerebelar 244
neurovegetativo 483	diagnóstico 715	do sistema nervoso central 462
reticular ativador ascendente 315	prognóstico 715	gliais 462
Skew deviation 217	tratamento 715	glótico 239
Sonambulismo 312	de ajustamento 731, 736	malignos da cavidade oral 171
Sono 297	de ansiedade 673	malignos da pálpebra 26
normal 297	generalizada 673, 677	malignos do nariz e seios paranasai
transtornos do movimento 307	social 678	136
transtornos respiratórios 304	de estresse	nasossinusais 231
Sonolência 255	agudo 673, 677	palpebrais 26
Substâncias psicoativas 662	pós-traumático 673, 677	subglótico 239
classificação 663	de pânico 673, 676, 729	supraglótico 239
epidemiologia 663	de pesadelos 312	
tratamento da dependência 668	depressivos 691, 697	U
Suicídio 648	do despertar 312, 313	
risco de 631	do humor 688, 727	Úlcera de córnea 90, 93
tentativa de 648	do ritmo circadiano 310	Ultrassonografia ocular 8
SUNCT (short-lasting unilateral	do sono 298	Uso de medicamentos 257
neuralgiform headache with	sintomas 298	Uveíte(s) 31,90
conjuntival injection and tearing)	dos movimentos	anterior 32
279	periódicos dos membros 307	difusa 34
Surdez súbita 157	rítmicos durante o sono 310	infecciosas 38
	mentais 608	intermediária 32
T	cenário mundial 609	não infecciosas 32
	estudos epidemiológicos	
Tabaco 667	populacionais no Brasil	V
Tabela	612	Marine and a second
de Jaeger 3	estudos na atenção primária 617	Vacinação 546
de Snellen 3	induzidos por substâncias 727	Válvula de drenagem 106
ETDRS 3	nas moléstias infecciosas 734	Varicela-zóster 526
Tamoxifeno 83	orgânicos 726	Vasculite 34
Tampões epidérmicos 142	situação da América Latina 611	Vertigem(ns) 255
Terror noturno 312	orgânico do sono 727	postural paroxística benigna 220
Teste(s)	parafilicos 710	somatopsíquicas 222
de Dix-Hallpike 218	psicóticos 727	Vestibulopatias 219
de Fukuda-Unterberger 218	psiquiátricos 659	relacionadas à migrânea 222
de função neurovegetativa 488	Tratamento cognitivo-comportamental 301	Vias lacrimais 27, 98
de Ishihara 4	Trauma	avaliação 6
de latências múltiplas do sono 298	de vias lacrimais 29	Visão subnormal 109
de Rinne 120	do nervo óptico 55	Vitrectomia 107
de Romberg 218	laríngeo 187	
de Schwabach 121	ocular 87	X
de visão de cores 2	aberto 88	^
de Weber 120	fechado 87	Xantelasma 26
Timectomia 544	orbitário 52,89	No. of Control of Cont
Tiques 426	palpebral 27	7
Tomografia de coerência óptica 8	Traumatismo cranioencefálico 605	Z
Tonometria 4	Tremores 424	Zumbido 118
Tontura 118, 216	Triagem psiquiátrica 648	
Topografia 8	Triquíase 25	
The second secon	Control of the Contro	











EDITORES SETORIAIS DESTE VOLUME

Carmita Helena Najjar Abdo Helio Elkis Pedro C. Carricondo Remo Susanna Jr. Ricardo Ferreira Bento Ricardo Nitrini Suzana Matayoshi





Baixe o aplicativo e veja ilustrações dos livros em 3D por meio de seu dispositivo.

Nas páginas com o ícone ao lado, abra o aplicativo de realidade aumentada da Manole, foque na ilustração e uma imagem em 3D aparecerá na tela.

Aplicativo disponível na App Store® e no Google Play®.